

**Lippincott's
Illustrated
Reviews**

علم الأدوية

Series Editors:

**Richard A. Harvey
Pamela C. Champe**

باللغة العربية

Pharmacology
4th edition

Collaborating Editors:

**Richard Finkel
Luigi X. Cubeddu
Michelle A. Clark**

علم الأدوية

مراجعة مصورة

Lippincott's
Illustrated Reviews:
Pharmacology

علم الأدوية

مراجعة مصورة

Lippincott's
Illustrated Reviews:
Pharmacology

ترجمة وإعداد
الدكتور: حكم الزعيم



علم الأدوية - مراجعة مصورة

جميع الحقوق محفوظة لدار اللآلئ ©



Tel: +96311/6334848

Fax: +96311/6328223

E-mail: Pearls@mail.sy

بسم الله الرحمن الرحيم
(وقل ربي زدني علماً)

إلى ضياء الحق
إلى من بعثه الله هدى ومرحمة للعالمين
«محمد صلى الله عليه وسلم»

جدول المحتويات

الفصل 1: مدخل إلى الفارماكولوجيا - علم الأدوية

الفصل 1: الحرائك الدوائية 1

الفصل 2: التداخلات الدوائية مع المستقبلات:

الفارماكوديناميكيا 25

الفصل 3: الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية

الفصل 3: الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية 35

الفصل 4: المقلدات الكولينية 43

الفصل 5: المعاكسات الكولينية 55

الفصل 6: المقلدات الأدرينية 65

الفصل 7: المعاكسات الأدرينية 83

الفصل 8: الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية المركزية

الفصل 8: معالجة الأدوية التنكسية العصبية 93

الفصل 9: الأدوية الحائلة للقلق والمنومة 105

الفصل 10: منبهات الجملة العصبية المركزية 117

الفصل 11: المبتجات (المخدرات) 127

الفصل 12: الأدوية المضادة للإكتئاب 141

الفصل 13: الأدوية المضادة للذهان 151

الفصل 14: الأفيونات 159

الفصل 15: الصرع 171

الفصل 16: الأدوية المؤثرة في الجملة القلبية الوعائية

الفصل 16: معالجة قصور القلب 183

الفصل 17: الأدوية المضادة للانظيمات 197

الفصل 18: الأدوية المضادة للتحاقق 209

الفصل 19: الأدوية المضادة لارتفاع الضغط 213

الفصل 20: الأدوية المؤثرة في الدم 229

الفصل 21: الأدوية الخافضة لشحوم الدم 249

الفصل 22: الأدوية المدرة للبول 261

الفصل 23: الأدوية المؤثرة في الجهاز الصماوي

الفصل 23: هرمونات النخامي والدرق 275

الفصل 24: الأنسولين وخافضات سكر الدم 285

الفصل 25: الاستروجينات والأندروجينات 299

الفصل 26: الهرمونات الستيرويدية القشرية الكظرية 311

الفصل 27: الأدوية المؤثرة في الأجهزة العضوية الأخرى

الفصل 27: الأدوية المؤثرة في جهاز التنفس 319

الفصل 28: الأدوية الهضمية والأدوية المضادة للإفشاء 329

الفصل 29: علاجات أخرى 341

الفصل VII: أدوية المعالجة الكيميائية

الفصل 30: مبادئ المعالجة المضادة للمكروبات 347

الفصل 31: مثبطات تركيب جدار الخلية 359

الفصل 32: مثبطات تخليق البروتين 373

الفصل 33: الكوينولونات، مضادات حمض الفوليك، مطهرات

السبيل البولي 387

الفصل 34: الأدوية المضادة للمتفطرات 399

الفصل 35: الأدوية المضادة للفطور 407

الفصل 36: الأدوية المضادة للأوالي 416

الفصل 37: الأدوية المضادة للحديدان 431

الفصل 38: الأدوية المضادة للحمات الراشحة (الفيروسات) 437

الفصل 39: الأدوية المضادة للسرطان 457

الفصل 40: الأدوية الكابتة للمناعة 489

الفصل VIII: الأدوية المضادة للالتهاب والأدوية الذاتية

الفصل 41: الأدوية المضادة للالتهاب 499

الفصل 42: الأدوية المناعية ومعاكساتها 519

الفصل 43: السموميات 529

ملحق: 541

الفصل I:

مدخل إلى الفارماكولوجيا - علم الأدوية

1

الحرائك الدوائية

Pharmacokinetics

1. نظرة عامة



الشكل 1.1

مخطط يبين امتصاص وتوزع واستقلاب وإخراج الدواء.

تهدف الممارسة الدوائية إلى الوقاية أو الشفاء أو ضبط ظروف من حالات المرضى، لتحقيق هذا الهدف يجب إيصال جرعات دوائية كافية إلى الأنسجة الهدف بحيث يمكن تحصيل مستويات علاجية وغير سمية. تنقسم الحرائك الدوائية حركة الدواء في الجسم خلال الزمن. ترتبط التأثيرات الدوائية والسمية للأدوية بشكل أساسي بتراكبها البلاسمية. يجب على الطبيب أن يعرف بأن سرعة بدء فعل الدواء وشدة التأثير الدوائي ومدته الفعّل الدوائي تكون مضبوطة بأربع سبل أساسية لحركة الدواء وتعديله في الجسم (شكل 1-1). السبل الأولى، امتصاص الدواء بعد إعطائه (دخول) حيث يدخل (إما مباشرة أو غير مباشر) إلى البلازما. السبل الثاني، التوزع، حيث يغادر الدواء على نحو عكوس الدوران ويتوزع في السوائل الخلالية وداخل الخلوية. السبل الثالث، الاستقلاب، فقد يستقلب الدواء في الكبد أو الكلية أو الأنسجة الأخرى. وأخيراً التخلص من الدواء ومستقلباته من الجسم (إخراج، خروج) في البول أو البراز أو الصفراء. يصف هذا الفصل كيف تؤثر هذه العمليات على قرار الطبيب باختيار طريق الإعطاء لدواء ما، وكمية وتواتر الإعطاء لكل جرعة والفترات بين الجرعات.

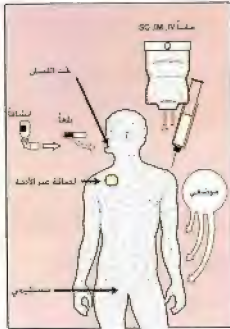
II. طريق إعطاء الدواء

يتحدد طريق الإعطاء بشكل أساسي على خصائص الدواء (مثلاً: ذوبانية بالماء أو بالدهن، تأينه = تشرده) والأعراض العلاجية (مثلاً الرغبة في بدء فعل سريع أو الحاجة لإعطاء الدواء على نحو مديد أو الاقتصاد على تأثير موضعي). ثمة طريقتين رئيسيتين لإعطاء الدواء، معوي Enteral وخطالي Parenteral (يظهر الشكل 2-1 تصنيفاً مفصلاً لهذه الطرق بالإضافة إلى طرق أخرى لإعطاء الدواء).

A. هضمي Enteral

الطريق المعوي، أو إعطاء الدواء عن طريق الفم، هو أبسط طرق إعطاء الأدوية وأكثرها شيوعاً. عندما يعطى الدواء عن طريق الفم فإنما أن يكمل طريقه عبر السبل الهضمي أو أن يوضع تحت اللسان ليمتص مباشرة إلى مجرى الدم.

1. الحركات الدوائية



الشكل 2.1

طريق الاستعمال الشائعة لإعطاء الدواء.
SC = تحت الجلد، IM = وريدي، IV = وريدي

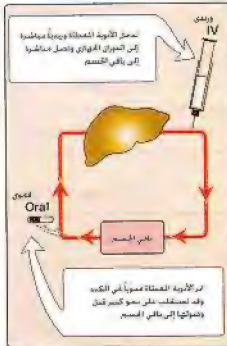
1. **فموي Oral**: يقدم الطريق الفموي كثيراً من القوائد للمريض، كسهولة تناول وقلة حدوث الإنتانات الجهازية الناجمة عن إعطاء الدواء (بالمقارنة مع طرق الإعطاء الأخرى). أكثر من ذلك، فإن السمية أو زيادة الجرعة عبر الطريق الفموي يمكن التغلب عليهما بواسطة التدرياقات، كالضغيم المتعلم. ومن جهة أخرى، فإن عمليات امتصاص الدواء هي الأكثر تعقيداً، كما أن الدواء يتعرض إلى الوسط المعدي المعوي القاسي الذي قد يحد من امتصاصه. تتعرض هذه الأدوية إلى استقلاب بالمرور الأولي في الكبد، حيث يمكن أن تتعرض لاستقلاب شديد قبل أن تدخل الدوران الجهازى (الشكل 3-1). (لاحظ: استقلاب المرور الأولي بواسطة الأمعاء أو الكبد يحد من فعالية كثير من الأدوية عندما تعطى فموياً. على سبيل المثال، أكثر من 90% من الفنتوريغليسرين يتم تصفيته خلال مرور لمرة واحدة عبر الكبد. وهذا هو السبب الرئيسي وراء عدم إعطاء هذا الدواء فموياً). إن الأدوية التي تتعرض لاستقلاب عال بالمرور الأولي، فيجب أن تعطى بمقادير كافية للتأكد من وصول الكميات المطلوبة من الدواء الفعال إلى العضو المستهدف. إن تناول الأوجية مع الطعام أو مشاركتها مع أدوية أخرى يمكن أن يؤثر على امتصاصها. كما أن وجود الطعام في المعدة يؤخر من إفراغها. ولذلك فإن الأدوية التي تتخرب بالعص (مثل البنسلين) لتصبح غير متاحة للامتصاص (ص 364). التخليط المعوي للدواء يحيمه من الوسط الحمضي، كما أنه قد يمنع تخريش المعدة بواسطة الدواء. واعتماداً على التركيب الدوائية فقد تطول مدة تحرر الدواء مسببة تأثيراً مديداً.

2. **تحت اللسان Sublingual**: يسمح وضع الدواء تحت اللسان بانتشار الدواء إلى الشبكة الوعائية الشعيرية ومنها يدخل للدوران الجهازى مباشرة. يمتاز الدواء المعطى بهذا الطريق بسرعة الامتصاص، بسهولة الإعطاء، ندرة حدوث الإنتان، تجنب الوسط الهضمي القاسي، وتجاوز الأمعاء والكبد وتجنب الاستقلاب بالمرور الأولي.

B. الخلالي Parenteral

الطريق الخلالي يمثل دخول الأدوية عبر الحواجز الدفاعية للجسم إلى الدوران الجهازى أو إلى نسيج وعائى آخر. ويستعمل للأدوية ذات الامتصاص السريع من السبيل الهضمي (كالهيبارين)، وتلك التي تتعرض للتلف في الوسط الهضمي (كالأنسولين)، ويستعمل هذا الطريق في معالجة المرضى غير الواعين وفي الحالات التي تستدعي بدء فعل سريع. وكذلك، تتميز هذه الطرق بالتوافر الجيوى الأكبر كما أنها لا تخضع إلى استقلاب المرور الأولي أو الأوساط الهضمية القاسية. تقدم الطرق الخلالية ضغطاً ممتازاً للجرعة الفعلية للدواء المراد إيصاله للجسم، إلا أنها غير عكوسة وقد تسبب الألم والخوف والإنتان. الطرق الخلالية الثلاث الرئيسية هي: داخل الوعاء (الوريدي أو الشرياني)، ضمن العضل، تحت الجلد (الشكل 2-1)، يمتلك كل منها مزايا ومساوئ.

1. **الحقن الوريدي**: الحقن الوريدي هو الطريق الخلالي الأكثر استعمالاً. وبالنسبة للأدوية لا تمتص بالطريق الفموي، كالحامض العضلي *أترأكليريوم*، فليس هناك خيار آخر. يجنب طريق الوريد السبيل المعدي المعوي ولذلك



الشكل 3.1

يمكن أن يحدث الاستقلاب بالمرور الأولي للأدوية العطلة فموياً.
IV = وريدي

فإنه يستقلب بالمرور الكبدي الأول. يمتلك هذا الطريق تأثيراً سريعاً وضيقاً كبيراً لمستوى الدواء في الدوران. وخلافاً للطريق الهضمي، فإن الأدوية المحقونة في الوريد لا يمكن استرجاعها (والتخلص منها) عبر تحريض الإقياء أو الارتباط بالفحم المنشط، Activated Charcoal. إذا حدث تلوث في موضع الحقن فقد يؤدي إلى دخول الجراثيم إلى الدوران. وأيضاً ربما يحرض الحقن الوريدي انحلالاً دموياً أو تفاعلات ضارة أخرى ناجمة عن وصول الدواء بسرعة لتركيز عالية في البلازما والأنسجة. ولذلك يجب ضبط سرعة التسريب الوريدي بحرص. تطبق هذه المحاذير أيضاً على الأدوية المحقونة داخل الشريان.

2. **الحقن العضلي (IM):** يجب أن تكون الأدوية المعطاة بالحقن العضلي ذوابة بالماء أو مستحضرات مذيوية depot خاصة - وتكون غالباً على شكل معلق دوائي في سواغ زيتي مائي، مثل البولي إيثيلين غليكول. يعد امتصاص الدواء من المحلول المائي سريعاً بينما امتصاصه من المستحضرات المذيوية بطيئاً. عندما ينتشر السواغ ضمن العضلة يتسرب الدواء ضمن موضع الحقن، ثم يذوب ببطء موفرًا بذلك جرعة مستمرة Sustained Dose على مدى فترة زمنية مديدة. بعد الهالوبيديول ديكوات (راجع ص 163) مثلاً على الأدوية ذات الإطلاق المستمر حيث ينتج تأثيره المضاد للذهان عن الانتشار البطيء من العضلات.

3. **تحت الجلد (SC):** يتطلب هذا الطريق، مثل الحقن العضلي، امتصاصاً وهو أبطأ قليلاً من الطريق الوريدي. يقلل الحقن تحت الجلد من الخطأ المترافق مع الحقن داخل الوعائي. لاحظ أنه تشترك أحياناً كميات قليلة من epinephrine مع الدواء المحقون تحت الجلد لحضّر باحة الفعل. يعمل الأبينفرين كمقبض وعائى وينقبض من نزوح الدواء مثل اليدوكائين من مقر الإعطاء. تتضمن الأمثلة الأخرى للإعطاء تحت الجلد تتضمن بعض المواد الصلبة، حيث تزرع تحت الجلد محفظة تحتوي على مانع الحمل etonogestrel فتمتلك بذلك فعالية طويلة الأمد (انظر ص 306). وكذلك تتضمن المضخات الميكانيكية المبرمجة التي تزرع تحت الجلد لإعطاء الأنسولين عند بعض المرضى.

C. طرق أخرى للإعطاء

1. **طريق الاستنشاق:** يقدم هذا الطريق إيّاءاً سريعاً للدواء عبر السطح الواسع للأغشية المخاطية للسبيل التنفسي والظاهرة الرئوية، منتجاً بذلك تأثيراً سريعاً كما في الحقن الوريدي. يستعمل طريق الإعطاء هذا للأدوية الغازية (مثلاً بعض المُنخِجات أو الأدوية التي تتبخر Dispersed في الضيوب aerosol). يعد هذا الطريق فعالاً وملائماً عند المصابين بالشكايات التنفسية (مثل الربو أو الداء الرئوي المسد المزمن COPD) وذلك لأن الدواء يؤتى مباشرة إلى مقر الفعل وتكون تأثيراته الجهازية صغيرة. من الأدوية التي يمكن إعطائها عبر هذا الطريق: البوتيرول والسيتروثيدات القشرية كالفلوتيكازون.

2. **داخل الأنف:** يتضمن إعطاء الأدوية مباشرة داخل الأنف. ويستعمل مع مضادات الاحتقان الأنفية كالستيررويد القشري المضاد للالتهاب memetasone furoate. يعطى الديزموبرسين Desmopressin داخل الأنف لمعالجة البيلة النحفية ويستعمل الكالستينونين سالتون وهو هرمون بيتيدي في معالجة تخلخل العظام وهو متوفر أيضاً كإرذاذ أنفي. أيضاً، الدواء المساء استعماله الكوكائين الذي يؤخذ عموماً عبر الاستنشاق.

3. **الحقن داخل القراب (التخاع) ودخل البطين:** من الضروري أحياناً إدخال الدواء مباشرة إلى السائل الدماغي الشوكي. يستعمل على سبيل المثال أمفوتريسين-B لمعالجة التهاب السحايا بالمستخفيات (راجع صفحة 408).

4. **الطريق الموضعي:** يستعمل التطبيق الموضعي عندما يكون التأثير الموضعي للدواء مرغوباً. يطبق مثلاً كريم Clotrimazol مباشرة على الجلد لمعالجة الفطار الجلدي، ويطبق كل من التروبيكاميد والسايكلوستولات كقطرات مباشرة على العين لتوسيع العدسة مما يسمح بقياس أخطاء الإنكسار.

5. **بطريق الأدمة:** يحقق هذا الطريق تأثيرات جهازية بتطبيق الدواء مباشرة على الجلد عادة عبر لصاقة عبر الأدمة. يختلف معدل الامتصاص بشكل واضح اعتماداً على الخصائص الفيزيائية للجلد في موضع التطبيق. يستعمل هذا الطريق غالباً من أجل الإبقاء المستمر للأدوية كما في النتروغليسرين الدواء المضاد للتحلق، ومضاد الإقياء السكوبولامين، والوصافة المانعة للحمل (Ortho Evra) التي تعطى مرة واحدة أسبوعياً وتملك فعالية مماثلة لمئات الحقن الجلدية.

6. **المستقيمي Rectal:** 50% من العود الوريدي في منطقة المستقيم يعبر الدوران البابي، ولذلك فإن التحول الحيوي للأدوية قليل، وبشكل مشابه للطريق تحت اللسان، يمتلك الطريق المستقيمي مزايا إضافية من قبيل تجنب الدواء التخرب بواسطة الإنزيمات المعوية أو حموضة المعدة. ويقيد الطريق الشرجي أيضاً في إعطاء الأدوية التي تجرّس الإقياء إذا أعجلت عبر الفم، أو إذا كان المريض يعاني من الإقياء في الأصل، أو إذا كان غير واع. (لاحظ: يستعمل الطريق المستقيمي على نحو شائع لإعطاء مضادات الإقياء.) إلا أن الامتصاص المستقيمي عادةً متدني وغير كامل، كما أن كثيراً من الأدوية تخرش عظامية المستقيم.

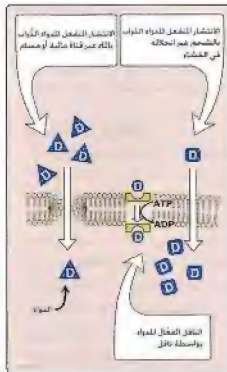
III. امتصاص الأدوية

امتصاص الدواء هو نقل الدواء من مقر الإعطاء إلى مجرى الدم. تعتمد سرعة وكفاءة الامتصاص على طريق الإعطاء. يكون الامتصاص تاماً بالطريق الوريدي، حيث تصل الجرعة كاملة إلى الدوران الجهازى. بينما إعطاء الدواء بالطرق الأخرى قد ينتج عنه امتصاص جزئي وبالتالي يكون توافره الحيوي أقل. مثلاً، يتطلب الطريق المعوي ذوبان الدواء في السوائل المعوية ومن ثم نفاذه إلى الخلايا الظهارية للمخاطية المعوية. قد تتأثر هذه العملية بالحالات المرضية ويوجد الطعام في السبيل المعوي.

A. نقل الدواء من السبيل المعدي المعوي

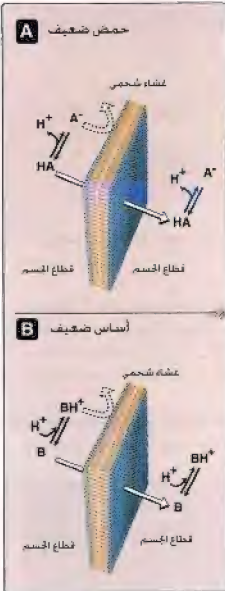
تمتص الأدوية من السبيل المعدي المعوي إما بالانتشار المنفصل أو النقل الفاعل وذلك اعتماداً على الخصائص الكيميائية.

1. **الانتشار المنفصل:** إن قوة سوق الامتصاص المنفصل للدواء تعتمد على مديج التركيز عبر الغشاء الخلوي الفاصل بين قطاعين من الجسم، حيث يتحرك الدواء من منطقة التركيز العالي إلى منطقة التركيز المنخفض. لا يعتمد الانتشار المنفصل على النواقل carriers، كما أنه غير قابل للإشباع، ويبدى نوعية شبيوية منخفضة (أي نوعية متخفضة تجاه بنية الدواء المنص). تدخل الغالبية العظمى



الشكل 4.1

مخطط يمثل عبور الدواء لغشاء الخلية الظهارية العديدة العوية



الشكل 5.1

A: انتشار الشكل غير المتأين (غير المشحون) من الحمض الضعيف عبر الغشاء الدهني.
B: انتشار الشكل غير المتأين (غير المشحون) من الأساس الضعيف عبر الغشاء الدهني.

من الأدوية إلى الجسم بهذه الآلية. تعبر الأدوية الذوية بالشحم Lipid-Soluble بسهولة معظم الأغشية البيولوجية، بسبب قابليتها للذوبان في الطبقة الدهنية المضاعفة، بينما تنفذ الأدوية الذوية بالماء من الغشاء الخلوي من خلال القنوات المائية (Aqueous Channels) (شكل 4.1). أما المواد الأخرى فتدخل الخلية عبر نواقل بروتينية بخاصية متخصصة تسهل مرور الجزيئات الكبيرة، حيث تخضع هذه النواقل البروتينية لتغيرات تسمح بمرور الأدوية والجزيئات الداخلية المنشأ إلى داخل الخلية محركة إياها من منطقة ذات تركيز عالي إلى منطقة ذات تركيز منخفض. تعرف هذه الطريقة بالانتشار المُيسر facilitated diffusion، وهو لا يتطلب طاقة ويمكن إشباعه كما يمكن تثبيطه.

2. **النقل النشط:** تعتمد هذه الطريقة على بروتينات ناقلة نوعية موجودة في الغشاء. إن النقل من الأدوية التي تشبه على نحو وثيق البنى الطبيعية وتمتلك مستقبلات تُنقل على نحو فاعل عبر أغشية الخلية بواسطة البروتينات الناقلة. يعتمد النقل النشط على الطاقة الآتية من حلمة الأيونات ثلاثي الفوسفات (راجع شكل 4-1). يعد هذا النقل قادراً على تحريك الدواء عكس مدرج التركيز - من الناحية المنخفضة التركيز إلى الناحية ذات التركيز الأعلى للدواء، وتبدي هذه العملية حرارة إشباع للناقل تشبه إلى حد كبير تفاعل الحفاز الأنزيمي الذي يتصف بتسريع أضعاف عند المستويات العالية للركيزة، حيث تكون كل المواضع الفعالة مشبعة بالركيزة.

B. تأثير الـ pH على امتصاص الدواء

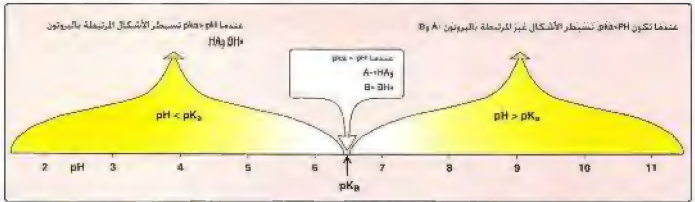
معظم الأدوية هي إما حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة، حيث تطلق الأدوية الحمضية (HA) أيون الهيدروجين (H^+) وينتج عن ذلك الصواعد المشحونة (A^-) (شكل 5.1):



تطلق الأسس الضعيفة (BH^+) أيضاً أيون الهيدروجين (H^+)، ولكن الشكل الآخر للبروتون من الأدوية القلوية يكون عادة مشحوناً. وفقدان البروتون عنه أساساً غير متحيز (B):



1. **مرور الدواء غير المشحون Uncharge عبر الغشاء:** يعبر الدواء غير الأغشية بسهولة كبيرة إذا كان غير مشحوناً (شكل 5-1). وبذلك يستطيع الحمض الضعيف غير المشحون HA النفوذ عبر الأغشية، بينما لا يستطيع الصاعدة المشحونة A^- النفوذ. أما الأساس الضعيف فالشكل غير المشحون منه (B) ينفذ عبر الغشاء الخلوي، بينما لا ينفذ الشكل المشحون BH^+ . لذلك يعتمد التركيز الفعّال للشكل النفوذ لكل دواء في موضع امتصاصه على التراكيز النسبية للشكلين المشحون وغير المشحون، تحدد النسبة بين هذين الشكلين بدورها بدرجة الـ pH في موضع الامتصاص، ويقود الحمض الضعيف أو الأساس الضعيف التي يمثلها الباكاف الحمضي (شكل 5-1). [لاحظ أن pKa تعكس قوة التأثير بين مركب وبرتون. كلما كان pKa لدواء



الشكل 6.1

يعتمد توزيع الدواء بين الأشكال المائية وغير المائية على pH المحيط و pK_a الدواء. نغيات توضيحية أعطي الدواء قيمة $pK_a = 6.5$.

منخفضاً كان الدواء حمضاً قوياً، وكلما كان مرتفعاً كان أساساً قوياً. [يحصل توازن التوزع عندما يحقق الشكل القابل للنفوذ من الدواء تركيزاً متعادلاً في جميع أحياء الجسم المائية.] لاحظ: تعبر الأدوية عالية الذوبان بالشحم عبر الأغشية الخلوية بسرعة وغالباً ما تدخل الأنسجة بسرعة يحددها الجريان الدموي.]

2. تحديد كمية الدواء التي ستتواجد على كل من جانبي الغشاء: يعبر عن العلاقة بين pH وكل من pK_a وتركيز حمض-أساس بمعادلة هنريسن هسليخ.

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{nonprotonated species}]}{[\text{protonated species}]}$$

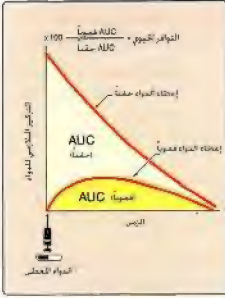
For acids: $pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$

For bases: $pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$

تفيد هذه المعادلة في تحديد كمية الدواء التي ستتواجد على كل من جانبي الغشاء الخلوي الذي يفصل بين قطاعين مختلفين بالهاواء، مثلاً المعدة (pH: 1-1.6)، وبالإلزاما الدموية (pH: 7.4) (لاحظ: يتحدد معدل توازن الدواء غير المتأين مباشرة بديناميته في الشحوم).

C. العوامل الفيزيائية المؤثرة في الامتصاص

1. الجريان الدموي إلى موضع الامتصاص: يعد الجريان الدموي للمعي أكبر بكثير من الجريان الدموي للمعدة، وبذلك يكون الامتصاص مفضلاً في المعى على المعدة. [لاحظ: تنقص الصدمة على نحو وخيم الجريان الدموي للأنسجة الجلدية، فتقلل بذلك الامتصاص للأدوية المغطاة تحت الجلد].



الشكل 7.1

تحديد التوافر الحيوي للدواء (AUC) - اللياحة تحت المنحني

2. **باحة السطح الإجمالي المتاح للامتصاص:** يكون امتصاص الدواء عبر المعى أكثر كفاءة بسبب السطح المعوي الفسي بالترغيبات الدقيقة، حيث تبلغ مساحة الامتصاص في المعى 1000 مرة من مساحة سطح المعدة.

3. **زمن التماس مع سطح الامتصاص:** إذا تحرك الدواء بسرعة كبيرة عبر السبيل المعدي المعوي، كما في الإسهال الشديد، فتن يمتص على نحو جيد. وعلى العكس من ذلك، فإن أي شيء يؤخر النقل التوافري من المعدة إلى المعى يؤخر بدوره من سرعة الامتصاص الدوائي. (لاحظ: يزيد المدخل التوافري من سرعة إفراغ المعدة، بينما يؤدي المدخل الودي، المحرض مثلاً بالتمارين أو بالأنفعالات الكربية أو معاكسات الكولين: كالدياسايكلومين، إلى إطالة الإفراغ المعدي. كذلك أيضاً فإن حضور الطعام في المعدة يمدد الدواء ويبطئ إفراغ المعدة، لذلك يكون امتصاص الأدوية التي تؤخذ مع الوجبات الطمائية بطيئاً عموماً.)

IV. التوافر الحيوي Bioavailability

يعبر عن التوافر الحيوي بالجزء المعطى من الدواء الذي يستطيع الدخول إلى الدوراني الجهازى بالشكل الكيميائي غير المتبدل. إذا أعطي مثلاً 100 ملغ من الدواء فموي وامتص 70 ملغ من هذا الدواء على نحو غير متبدل، فيكون توافره الحيوي 70%.

A. تحديد التوافر الحيوي

يحدد التوافر الحيوي بمقارنة المستويات البلازمية للدواء بعد إعطائه بطريق معين (الفموي مثلاً) بالمستويات البلازمية للدواء التي يحققها عند إعطائه بالحقن الوريدي، حيث يدخل كامل الدواء إلى الدوران، عندما يعطى الدواء فموي، فإن جزءاً فقط من الجرعة المعطاة يظهر في البلازما. يرسم مخطط التراكيز البلازمية للدواء مقابل الزمن، يمكننا من قياس المساحة تحت المنحني. يعكس هذا المنحني مدى امتصاص الدواء. (لاحظ: بالتعريف، تكون تلك المساحة 100% بالنسبة للدواء الذي يؤتى وريدياً). بحسب التوافر الحيوي للدواء المعطى فموياً من نسبة المساحة المحسوبة في الإعطاء الفموي مقارنة مع المساحة المحسوبة في الحقن الوريدي (شكل 7-1)،

B. العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي

1. **الاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي:** عندما يمتص الدواء عبر السبيل الهضمي فإنه يدخل الدوران البابي قبل دخوله الدوران الجهازى (راجع الشكل 9-1). إذا استقلب الدواء بسرعة في الكبد، فإن كمية الدواء غير المتبدلة التي تدخل إلى الدوران الجهازى تنقص. والعديد من الأدوية مثل Propranolol و Lidoacaine تخضع لتحول حيوي هام أثناء المرور عبر الكبد.

2. **ذوبانية الدواء:** إن الأدوية المحبة للماء بشكل شديد تمتص بسهولة بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالدهن. وبشكل تناقصي فإن الأدوية الكارهة للماء بشدة تكون صعبة الامتصاص أيضاً، وذلك لأنها تكون كلياً غير ذوابة في سوائل الجسم المائية. ولذلك لا يمكنها الدخول إلى سطح الخلايا، حتى يكون الدواء سهل الامتصاص يجب أن يكون كارهها للماء بشدة مع بعض الذوبانية في المحاليل المائية. وهذا أحد الأسباب وراء كون كثير من الأدوية حموضاً ضعيفة أو أسساً ضعيفة. وهناك بعض الأدوية ذات الذوبانية العالية في الشحوم ويتم نقلها عبر محاليل مائية في الجسم بواسطة بروتينات ناظلة كالألبومين.

3. عدم الاستقرار الكيميائي؛ بعض الأدوية كالبنتيلين تكون غير مستقرة في باءاء محتويات المعدة. كما تتخرب أدوية أخرى كالأسولين بالإنزيمات الهضمية.

4. طبيعة المستحضر الدوائي؛ قد يتبدل الامتصاص الدوائي بعوامل ليست ذات علاقة بكميائية الدواء. فقد يؤثر مثلاً حجم الجسم، شكل الملح، تعدد الأشكال البلورية، ووجود السواغات (مثل المحازم Binders وعوامل التبعثر Dispersing) على الذوبان وبالتالي يبدل من الامتصاص.

C. التكافؤ البيولوجي Bioequivalence

يعتبر دواءان متكافئين إذا تشابها بالتوافر الحيوي و زمن إنجاز التركيز الدموي الذروي. يقال عن دوائين أنهما غير متكافئين بيولوجياً إذا اختلفا بالتوافر الحيوي.

D. التكافؤ العلاجي Therapeutic Equivalence

يعد دواءان متكافئان علاجياً إذا تشابها بالتجاعة Efficacy والمأمونية Safety. [لاحظ: أن الفعالية السريرية تعتمد على كل من التراكيز المحصلية الأعظمية للدواءين والزمن المستغرق بعد الإعطاء للوصول إلى التركيز الذروي، لذلك إذا كان دواءان متكافئان بيولوجياً، فقد يكونان غير متكافئين علاجياً].

V. التوزع الدوائي

التوزع الدوائي هو عملية عكوسة يترك فيها الدواء المجري الدموي وينفذ إلى الخللا (السلال خارج الخلوي) و/أو يدخل إلى خلايا الأنسجة، يعتمد إبقاء الدواء من البلازما إلى الخللا بشكل رئيسي على جريان الدم، والنفوذية الشعيرية ودرجة ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما والسيج وعلى كراهية الدواء التسيبة للماء.

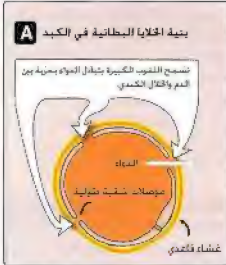
A. الجريان الدموي

يختلف معدل الجريان الدموي إلى الأوعية الشعيرية في النسيج على نحو كبير نتيجة التوزع غير المتبادل لنتاج القلب إلى مختلف الأعضاء. يعد الجريان الدموي للدماغ والكبد والكليتين أكبر من العضلات الهيكلية، وبملاك النسيج الشحمي جرياناً دموياً أخفض من ذلك، إن اختلاف جريان الدم يشرح جزئياً مدة التوزيع القصيرة الفاتجة عن بعة وريدية للثيوبنتال Thiopental. إن جريان الدم الكبير مع ذوبانيته المرتفعة بالشحم يسمح بدخول الثيوبنتال إلى الجهاز العصبي المركزي (CNS)، مسبباً التخدير. إن التوزع البطني إلى العضلات الهيكلية والشمسي يتفص بشكل كاف من التراكيز البلازمية مما يتجم عنه تناقص التراكيز العالقية في الجهاز العصبي المركزي واسترداد الوعي. على الرغم من أن هذه الظاهرة تحدث مع جميع الأدوية لدرجة ما، فإن عود التوزع يساهم في القصر الشديد في فترة تأثير الثيوبنتال والمركبات ذات الخصائص الكيمائية المشابهة.

B. النفوذية الشعيرية

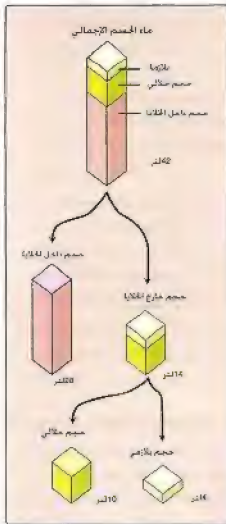
تحدد النفوذية الشعيرية من خلال بنية الشعيرات والطبيعة الكيميائية للدواء.

1. بنية الشعيرات: تختلف الشعيرات على نحو واسع بخصوص الجزء من الغشاء القاعدي المعرض للشلق الوصلي Sml junction بين الخلايا البطانية، تكون بنية الشعيرات مسطحة في الدماغ وليس ثمة شقوق وصلية (شكل 8-1)، يتباين هذا



الشكل 8.1

مقطع عرضي للكبد والشعيرات الدماغية.



الشكل 9.1

الحجم النسبي لحجوم التوزع المختلفة عند شخص وزنه 70 كغ

مع الكبد والطحال حيث يكون قسم كبير من الغشاء القاعدي معرضاً للتغيرات الكبيرة المتقطعة لذلك تستطيع بروتينات البلازما الكبيرة أن تعبر.

h. الحائل الدموي الدماغى: يجب على الدواء حتى يدخل إلى الدماغ أن يعبر من خلايا الخلايا البطانية للشعيرات الدموية للجهاز العصبى المركزي أو ينقل ظلاً فاعلاً، على سبيل المثال، يقوم ناقل خاص بنقل الحمض الأميني المتبادل الكبير اللقودوبا إلى الدماغ. تنفذ الأدوية الذوابة بالشحم بسهولة إلى الجهاز العصبى المركزي، لأنها تذوب في غشاء الخلايا البطانية. بينما تفشل الأدوية المائية والمستحلبة في دخول CNS بسبب عدم قدرتها على عبور الخلايا البطانية للـ CNS والتي لا تمتلك شقوق وصلية. تشكل الخلايا المتجاورة بإحكام مواصل محكمة Tight Junctions وتسمى بالحائل الدموي الدماغى.

2. بنية الدواء: تؤثر البنية الكيميائية للدواء على نحو كبير على قدرته على عبور الأغشية الخلوية. فالأدوية الكارهة للماء التي تملك توزيعاً موحداً في الإلكترونات ولا تملك شحنة صافية تعبر الأغشية البيولوجية بسهولة. يمكن لهذه الأدوية أن تذوب في الأغشية الضخمة وبذلك تنفذ عبر كامل سطح الخلية. بعد جريان الدم إلى المنطقة عاملاً رئيسياً يؤثر على توزع الدواء الكاره للماء. وبالمقابل، فإن الأدوية المستحلبة (المحبة للماء) التي لا تملك توزع الإلكترونات موحداً أو مشحونة سلباً أو إيجابياً لا تعبر الأغشية الخلوية بسهولة ويجب أن تعبر من الشقوق الوصلية.

C. ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما

إن الارتباط العكوس مع بروتينات البلازما يحتجز الأدوية بحالة غير قابلة للانتشار، ويحد من نقلها خارج القطاع الوعائى. يعد هذا الارتباط تسبباً غير انتقائى للبنية الكيميائية ويحدث في مواضع من البروتين حيث ترتبط بها عسادة مركبات داخلية المنشأ مثل البيلروبين. إن البوبمين البلازما هو البروتين الرئيسى الرابط للدواء. ويعمل كسند دوائى. وعندما ينقص تركيز الدواء الحر في البلازما نتيجة الإطراح أو الاستقلاب، يتفكك الدواء المرتبط من البروتين. يحافظ ذلك على تركيز دوائى حر كجزء ثابت من إجمائى الدواء في البلازما.

VI. حجم التوزع Volume of distribution

حجم التوزع هو حجم نظري من السائل الذي ينتشر فيه الدواء. ومع أن حجم التوزع ليس له أساساً فيزيولوجى أو فيزيائى فإنه يقيّد أحياناً لمقارنة توزع الدواء في أحجام القطاعات المائية من الجسم (شكل 9-1).

A. القطاعات المائية في الجسم

حالما يدخل الدواء الجسم، عبر أي من طرق الإعطاء، فيمكنه أن يتوزع في أحد القطاعات الوظيفية الثلاثة من ماء الجسم، أو أن يحتجز في بعض المواضع الخلوية.

1. قطاع البلازما: إذا كان الدواء ذا وزن جزيئى كبير جداً أو أنه يرتبط بشدة مع بروتينات البلازما، فإن حجمه الكبير يمنع من الخروج من الخروج من الشقوق الوصلية للأوعية الشعيرية، ولذلك يحبس بشكل فعال في البلازما (القطاع الوعائى). يتوزع الدواء نتيجة لذلك في حجم (هو بلازما) يشكل 6% من وزن الجسم أو حوالى أربعة أثار من سائل الجسم عند شخص وزنه 70 كيلوغرام. ويبيد الهيبارين (راجع صفحة 288) هذا النمط من التوزع.

2. **السائل خارج الخلوي:** يستطيع الدواء ذو الوزن الجزيئي المنخفض والمحبة للماء أن يدخل عبر الشقوق الوصلية للشعيرات إلى السائل الخلالي. لكن الأدوية المحبة للماء لا تستطيع عبور الأغشية ودخول الطور المائي داخل الخلية. لذلك تتوزع هذه الأدوية في حجم يساوي مجموع ماء البلازما والسائل الخلالي والذي يوافق ما يدعى السائل خارج الخلوي الذي يعادل 20% من وزن الجسم أو حوالي 14 ل لدى شخص وزنه 70 كغ. تأخذ الأمينوغلوزيدات (مضادات حيوية) هذا النمط من التوزيع (راجع ص 377).

3. **ماء الجسم الإجمالي:** عندما يمتلك الدواء وزناً جزيئياً منخفضاً ويكون كارهياً للماء، فإنه يدخل إلى الخلال عبر الشقوق الوصلية وكذلك أيضاً يدخل عبر الأغشية الخلية إلى السائل داخل الخلوي. ولذلك يتوزع الدواء في حجم يكافئ حوالي 80% من وزن الجسم، أو حوالي 42 لتر عند شخص وزنه 70 كغ. يمتلك الإيثانول مثل هذا الحجم من التوزيع (راجع ما سيأتي).

4. **مقدرات أخرى:** قد يصل الدواء إلى الجنين أثناء الحمل، مما يزيد من حجم التوزيع، وكذلك قد تمتلك الأدوية الذوابية بالدمس بشدة مثل Thiopental (راجع صفحة 134) حجوم توزع كبيرة غير عادية.

B. حجم التوزيع الظاهري Apparent volume of Distribution

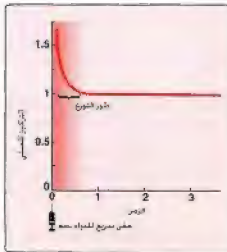
نادراً ما يحتل الدواء قطعاً مائياً واحداً من الجسم، وإنما تتوزع معظم الأدوية في عدة قطاعات وتكون غالباً مرتبطة بشدة بالمكونات الخلوية مثل الشحم (المتوافر بكثرة في الخلايا الشحمية والأغشية الخلوية) والبروتينات (في البلازما) وضمن الخلايا (أو الحموض النووية (في نوى الخلايا)). لذلك يدعى الحجم الذي يتوزع فيه الدواء حجم التوزيع الظاهري أو V_d . ويمكن اعتبار هذا الثابت بمثابة معامل التوزيع للدواء بين البلازما وبقية الجسم.

1. تحديد حجم التوزيع الظاهري V_d

توزع الدواء مع غياب الإطراح: يحدد حجم التوزيع الظاهري بحقن جرعة معيارية من الدواء التي تحتوي كلها في الجملة الوعائية، ربما يتحرك هذا الدواء بعدئذ من البلازما إلى الخلال وداخل الخلايا مسبباً تناقص التركيز البلازمي مع الزمن. بافتراض أن الدواء لا يطرح من الجسم (للتبسيط)، فإن الدواء سوف يحقق تركيزاً موحداً ثابتاً مع الزمن (الشكل 1-16). يساوي تركيز الدواء في القطاع الوعائي إجمالي كمية الدواء المعطاة مقسمة على الحجم الذي يتوزع فيه الدواء، V_d :

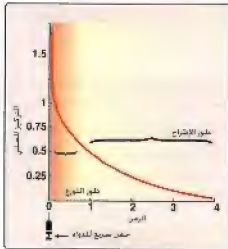
$$C = D/V_d \text{ or } V_d = D/C$$

5: التركيز البلازمي، D : كمية الدواء الإجمالية في الجسم. مثال: إعطاء 25 ملغ من الدواء ($D = 25$) وتركيزه البلازمي 1 ملغ/ل، فإن $V_d = 25$ (1 ملغ/ل) * 25 ل.



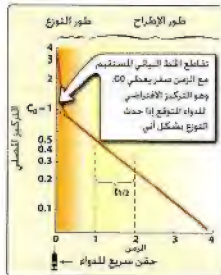
الشكل 10:1

تركيز الدواء الحاصل بعد حقنة وحيدة من الدواء بالزمن صفر (0). افترض أن الدواء يتوزع ولكن لا يطرح.



الشكل 11.1

تركيز الدواء المصلّي بعد حقنه مفردة من
الدواء بالزمن صفر (0)
بافتراض أن الدواء يتوزع ومن ثم يطرح



الشكل 12.1

تركيز الدواء المصلّي بعد حقنه مفردة من
الدواء بالزمن صفر (0)، ورسمت البيانات على
سلم لوغاريتمي.

b. توزع الدواء مع وجود الإطراح، يوجد هنا طوران، الطور الأول هو طور توزع سريع حيث يحدث تناقص بدئي في التركيز البلازمي للدواء نتيجة انتقال الدواء من البلازما إلى الخلال والماء داخل الخلوي، يلي ذلك طور الإطراح البطيء يغادر فيه الدواء القطاع البلازمي ويفقد من الجسم - مثلاً عن طريق الإطراح الكلوي أو الصفراوي أو التحول الحيوي في الكبد (الشكل 11-1). يتناسب عادة معدل إطراح الدواء مع تركيزه البلازمي (C)، الذي يظهر غالباً علاقة خطية مع الزمن (فيما لو رسمت باستعمال التوغاريتم الطبيعي لـ C بدلاً من C بعد ذاته، الشكل 12-1) وذلك لأن العمليات الإطراحية غير إشباعية.

c. حساب تركيز الدواء إذا كان توزيعه مفاجئاً (آنيًا)، بافتراض أن إطراح الدواء يبدأ بالزمن الذي يحقن به ويستمر خلال طور التوزع، فإن بإمكاننا إرجاع تركيز الدواء في البلازما إلى الزمن صفر (زمن الحقن) لتحديد C0 التي تعبر عن تركيز الدواء الذي يمكن تحقيقه إذا حدث طور التوزع بشكل آني، مثال: إذا حقن 10 ملغ من الدواء لمريض وكان تركيز الدواء بالزمن صفر C0 = 1 ملغ/لتر (من الشكل 12-1) بذلك يكون حجم توزعه الظاهري = 10 ملغ / (1 ملغ/لتر) = 10 لتر.

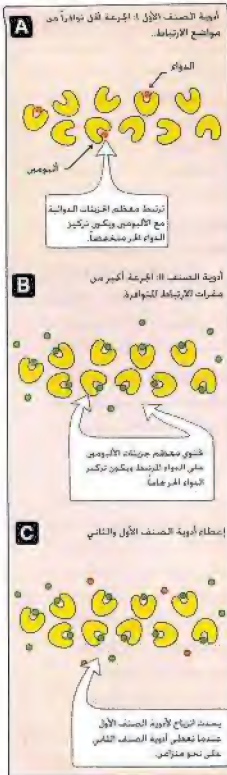
d. توزع الدواء غير المتساوي بين القطاعات: يفترض حجم التوزع الظاهري أن الدواء يتوزع بشكل متجانس في القطاع الواحد، ولكن معظم الأدوية تتوزع بشكل غير متجانس في عدة قطاعات، ولا يعبر حجم التوزع عن الحجم الفيزيائي الحقيقي وإنما يعكس النسبة بين كمية الدواء في الأحياء خارج البلازمية وكميته في العيز البلازمي. ومع ذلك، بعد Vd مفيداً حيث يستعمل في حساب كمية الدواء المطلوبة لتحقيق التركيز البلازمي المرغوب. مثلاً يفترض أن اضطراب نظم القلب عند مريض غير مضبوط جيداً نتيجة عدم كفاية المستويات البلازمية للديجيتال. بافتراض أن التركيز البلازمي للديجوكسين كان C1 وكان المستوى المرغوب للديجوكسين C2 (من الدراسات السريرية) أعلى من هذا، فإن على الطبيب أن يحسب كمية الدواء المتوجب إضافتها لرفع التركيز الدوائي الدوراني من C1 إلى C2.

(C1) Vd = كمية الدواء الأولية في الجسم.

(C2) Vd = كمية الدواء المطلوبة لتحقيق التركيز البلازمي المرغوب.

إن الاختلاف بين القيمتين (C2-Vd) يساوي الجرعة الإضافية المطلوبة.

2. تأثير حجم التوزع الظاهري الكبير على العمر النصفي للدواء: يمتلك حجم التوزع الكبير تأثيراً هاماً على العمر النصفي للدواء، لأن الإطراح يعتمد على كمية إبقاء الدواء إلى الكبد أو الكلية (أو الأعضاء الأخرى المكتنفة في الاستقلاب) خلال وحدة الزمن. إن إبقاء الدواء إلى أعضاء الإطراح لا يعتمد فقط على الجريان الدموي ولكن أيضاً على ذلك الجزء من الدواء الموجود في البلازما. إذا كان حجم التوزع الظاهري كبيراً للدواء، فإن معظم الدواء يكون في العيز خارج البلازمي وغير متوافر لكي يطرح. لذلك فإن أي عامل يزيد من حجم التوزع قد يؤدي لزيادة العمر النصفي وامتداد مدة فعل الدواء. [لاحظ أن حجم التوزع



الشكل 13-1

ارتباط الأدوية من الصنف الأول والثاني بالألبومين عندما تعطى لوحدها (A وB) وعند إعطائها معاً (C).

الظاهري الكبير يشير بشكل استثنائي إلى احتجاز الدواء في بعض الأعضاء أو القطاعات).

VII. ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما

هذه ترتبط الجزيئات الدوائية مع بروتينات البلازما (عادة ما تكون الألبومين). وتكون الأدوية المرتبطة بالبوتين عازلة فارماكولوجياً، بينما يستطيع الدواء الحر غير المرتبط أن يؤثر في المواضع المستهدفة في الأنسجة، محدثاً بذلك الاستجابة البيولوجية، ويكون متاحاً للإطراح. [لاحظ أن نقص الألبومين الدم قد يعدل من مستوى الدواء الحر].

A. سعة الارتباط مع الألبومين

يعد ارتباط الدواء مع الألبومين عكساً وقد يبدى سعة ارتباط منخفضة (جزيئة دوائية واحدة ترتبط مع جزيئة ألبومين واحدة) أو سعة ارتباط عالية (عدد من الجزيئات الدوائية ترتبط مع جزيئة ألبومين واحدة). ترتبط الأدوية أيضاً بدرجات ألفة مختلفة. حيث يمتلك الألبومين ألفة قوية تجاه الأدوية الصاعدة (Anionic) (الحموض الضعيفة) وتجاه الأدوية الكارهة للماء. معظم الأدوية المحبة للماء والأدوية المتعادلة ترتبط بالألبومين. [إن العديد من الأدوية كارهة للماء بتصميمها، بسبب أن هذه الخاصة تسمح بامتصاصها بعد إعطائها الفموي].

B. التنافس على الارتباط بين الأدوية

عند إعطاء دوائين، كل منهما ذو ألفة عالية تجاه الألبومين، فإنهما يتنافسان على مواضع الارتباط المتاحة. يمكن أن تقسم الأدوية ذات ألفة العالية تجاه الألبومين إلى صنفين، اعتماداً على الجرعة الدوائية (كمية الدواء الموجودة في الجسم تحت الشروط المستعملة سريرياً) فيما لو كانت أعلى أو أقل من السعة الرابطة للألبومين. (تقدر كمياً بعدد الملي مولات من الألبومين مضروباً بعدد مواضع الارتباط، الشكل 13-1).

1. **الصنف الأول** من الأدوية: إذا كانت الجرعة الدوائية أقل من السعة الرابطة للألبومين، فإن نسبة الجرعة/السعة تكون منخفضة، أي مواضع الربط تزيد عن الدواء المتوافر، والجزيء المرتبط من الدواء يكون كبيراً. هذه هي حال الأدوية من الصنف الأول التي تتضمن غالبية العوامل المستعملة سريرياً.

2. **الصنف الثاني** من الأدوية: تعلى الأدوية بجرعات تزيد كثيراً عن عدد مقارات ربط الألبومين، فتكون نسبة الجرعة/السعة عالية. وتتواجد نسبة عالية من الدواء بحالة الحرة، غير مرتبطة مع الألبومين.

3. **الأهمية السريرية للأنزاح الدوائي**: يعتبر التصنيف الدوائي هاماً عندما إعطاء دواء من الصنف الأول مثل الوارفارين مع دواء من الصنف الثاني مثل مضاد حيوي سفثوناميد. يرتبط الوارفارين بشكل كبير بالألبومين ويبقى جزء صغير منه حراً، هذا يعني أن معظم الدواء محتجز على الألبومين وهو حامل دوائياً. إذا أعطي السفثوناميد فإنه يزيج الوارفارين عن الألبومين مسبباً زيادة سريعة في التركيز البلازمي للوارفارين الحر فيصبح غالباً 100% مقارنة مع 5% الألوينية. (لاحظ: الزيادة في تركيز الوارفارين تؤدي إلى زيادة كل من التأثيرات الدوائية والسمية كالنزف).

C. علاقة انزياح الدواء مع حجم التوزع الظاهري V_d

يعتمد أثر انزياح الدواء عن الأليومين على كل من V_d والنسب العلاجي للدواء (ص 38). إذا كان V_d كبيراً فإن الدواء المنزاح من الأليومين يتوزع نحو المحيط، ويكون التبدل في تركيز الدواء الحر في البلازما غير هام. إذا كان V_d صغيراً فإن الكمية المنزاحة الجديدة لا تنتقل إلى الأنسجة على نحو كبير، ويكون الزيادة في الدواء الحر في البلازما أكبر. إذا كان النسب العلاجي للدواء صغيراً، فإن هذه الزيادة في التركيز الدوائي قد تؤدي إلى عواقب سريرية هامة. [الانزياح الدوائي عن الأليومين يعد سريريا أحد أهم مصادر للتداخل الدوائي].

VII. استقلاب الدواء

يتم التخلص من الأدوية غالباً بالتحويل الحيوي و/أو الإطراح أو الصفراء. تقوم عملية الاستقلاب بتحويل الأدوية المحبة للشحوم إلى مواد أكثر قطبية وسهلة الإطراح. يعد الكبد الممر الرئيسي لاستقلاب الدواء، ولكن ربما تخضع أدوية محددة للتحويل الحيوي في أنسجة أخرى كالكلية والأمعاء. [لاحظ: بعض الأدوية التي توصف على شكل عاقل (طلائع دوائية) يجب أن تستقلب إلى الأشكال الفعالة].

A. الحرائك الاستقلابية

1. حرائك الرتبة الأولى: يحفز التحويل الاستقلابي للأدوية بالإنزيمات، وتخضع معظم التفاعلات إلى حرائك مايكل منتن Michaelis-Menten Kinetics.

$$V = \text{معدل استقلاب الدواء} = \frac{V_{\max} [C]}{K_m + [C]}$$

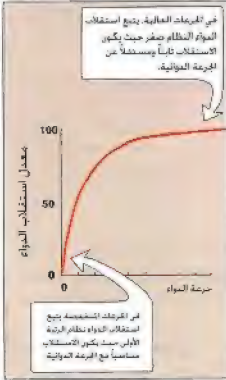
في معظم الحالات السريرية يكون التركيز الدوائي أقل بكثير من K_m فيكون:

$$V = \text{معدل استقلاب الدواء} = \frac{V_{\max} [C]}{K_m}$$

وبذلك يتناسب معدل استقلاب الدواء مباشرة مع تركيز الدواء الحر وتحدث حرائك الرتبة الأولى (الشكل 14-1) أي: جزء ثابت من الدواء يستقلب خلال وحدة الزمن.

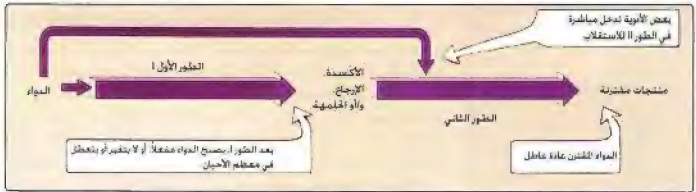
2. حرائك الرتبة صفر: تكون جرعة بعض الأدوية مثل Aspirin, Ethanol و Phenytoin كبيرة جداً، لذلك يكون تركيزها $[C]$ أكبر بكثير من ثابتة مايكل K_m فتصبح المعادلة:

$$V = \text{معدل استقلاب الدواء} = \frac{V_{\max} [C]}{[C]}$$



الشكل 14.1

تأثير الجرعة الدوائية على معدل الاستقلاب.



الشكل 15.1 التحول الحيوي للأدوية.

يتم إشباع الإنزيم بالتركيز الدوائي العر العالي، ويبقى معدل الاستقلاب ثابتاً مع الزمن. يدعى ذلك حرائك الرتبة صفر (أو أحياناً يدعى مسيرياً الحرائك اللاخطية). تستقلب كمية ثابتة من الدواء خلال وحدة من الزمن.

B. تفاعلات الاستقلاب الدوائي

لا تستطيع الكلية التخلص من الأدوية الأليفية للشحم Lipophilic التي تعبر بسهولة الأغشية الخلوية ويعاد امتصاصها في النبيب القاصي. لذلك يجب أولاً أن تستقلب العوامل (الأدوية) الذوابية بالشحم في الكبد مستعملة مجموعة من التفاعلات العامة التي تدعى الطور I والطور II (شكل 15-1).

1. **الطور I**، يحدث فيه تحويل الجزيئات الأليفية للشحم إلى جزيئات أكثر قطبية بإذخال أو كشف مجموعة وظيفية قطبية، مثل OH^- أو NH_2^- . إن الاستقلاب في الطور I قد يزيد أو ينقص النشاط الفارماكولوجي للدواء أو يشركه دون تبدل.

ه. تفاعلات الطور الأول التي تستعمل جلمة P450: يتم تحفيز تفاعلات الطور الأول للاستقلاب الدوائي والتي كثيراً ما تدخل في استقلاب المواد بواسطة الباسيتوكروم P450 (الذي يدعى أيضاً الأوكسيداز الميكروزمي ذو الوظيفة المختلطة):



تستمر الأكسدة بارتباط الدواء مع الشكل المؤكسد من الباسيتوكروم P450. ومن ثم يدخل الأكسجين عبر خطوة إرجاعية مقترنة مع NADPH (إنزيم الباسيتوكروم P450 أوكسيدو ريدكتاز).

b. ملخص جلمة الباسيتوكروم P450: تعد جلمة P450 هامة لاستقلاب العديد من المركبات داخلية المنشأ (مسترويدات، شحميات، إلخ) وهامة أيضاً للتحويل الحيوي للمواد خارجية المنشأ. يتركب الباسيتوكروم P450، أو CYP، من العديد من عائلات الهيم العاوية على نطاق إنزيمية حيث تتوضع في معظم الخلايا وعلى محور رئيسي في الكبد والسبيل المعدي المعوي. يشير الرمز العربي إلى اسم العائلة ويتبع بحرف كبير يشير إلى الفصيلة Subfamily (مثلاً CYP2A). ويضاف

تأثير الإنزيم: CYP2D6/10	
مُحَرِّفَات	رَكائِزُ شائعة
Phenobarbital Rifampin	Wefelin Phenylephrine Isoprenaline Terbutaline
تأثير الإنزيم: CYP2D6	
مُحَرِّفَات	رَكائِزُ شائعة
	Desipramine Imipramine Nortriptyline Propafenone
تأثير الإنزيم: CYP3A4/5	
مُحَرِّفَات	رَكائِزُ شائعة
Carbamazepine Dexamethasone Phenobarbital Phenytoin Rifampin	Carbamazepine Cyclosporine Erythromycin Nifedipine Verapamil

الشكل 16.٢

بعض النطاظر الإنزيمية لكـ P450

رقم آخر للدلالة على نوعية تأثير الإنزيم (CYP3A4). هناك العديد من المورثات المختلفة والعديد من الأنزيمات المختلفة، ولذلك تدعى السيتوكرومات P450 بالتصاكنات، ثمة ستة نطاظر إنزيمية مسؤولة عن معظم التفاعلات التحفيزية لـ P450، وهي: CYP1A2، CYP3A4، CYP2D6، CYP2C8/10، CYP2C19، CYP2E1. إن النسب المئوية للأدوية المتوفرة حالياً والتي هي ركائز لهذه النطاظر الإنزيمية هي: 2، 2، 15، 15، 25، 60. مماثلة على التوالي (إلحاحاً: قد يكون دواء مفرد ركيزة لأكثر من تأثير إنزيم). تتواجد كميات كبيرة من السيتوكروم CYP3A4 في مخاطية المعى، تكون مسؤولة عن الاستقلاب بالمرور الأولي لأدوية مثل Chlorpromazine و Clonazepam. تبدي هذه الإنزيمات كما هو متوقع تنوعاً وراثياً مهماً يقتضي وجود أنظمة جرعات مختلفة، والأهم من ذلك أنه يحدد الاستجابات العلاجية ويظهر حدوث التأثيرات الضارة. لقد أبدى CYP2D6 خاصة تعدداً شكلياً مورثياً، يؤدي الطفرات إلى ساعات منخفضة جداً لاستقلاب الركائز، مثلاً لا يستفيد بعض الأشخاص من المسكن الأفيوني Codeine لأنهم يعوزون الإنزيم الذي يترز الميثيل-0 من الدواء حتى يتعمل. ويعتمد هذا التفاعل على CYP2D6. يختلف حدوث التعددية الشكلية حسب العرق: 5 إلى 10% عند الأوروبيين القوقاز وأقل من 2% عند سكان جنوب شرق آسيا. هناك تعددية شكلية مشابهة لفصيلة CYP2C. وعلى الرغم من أن CYP3A4 يبدى تنوعاً بين الأفراد أكبر بعشرة أضعاف، فلم يحدد له تعدد شكلياً.

٢. المحرضات Inducers: تعد الإنزيمات المعتمدة على السيتوكروم P450 هدفاً هاماً للتفاعل الجراكي بين الأدوية وأحد هذه التفاعلات هو تحريض نطاظر إنزيمية محددة لـ CYP المنتفاة، بعض الأدوية قادرة على زيادة تركيب واحد أو أكثر من نطاظر الإنزيم CYP، وأهم الأدوية Phenobarbital، Rifampin و Carbamazepine. قد يؤدي ذلك إلى ازدياد التحولات العيوية للدواء وإلى تناقص هام في التراكيز البلازمية للأدوية التي تستقلب بواسطة تلك النطاظر الإنزيمية، والذي يقاس بالمساحة تحت المنحنى AUC. ويترافق ذلك مع فقدان التأثير الفارماكولوجي، مثلاً، ينقص الريفامبين Rifampin المضاد للتدرن (ص 402) على نحو هام التراكيز البلازمية لمثبطات بروتياز HIV، فينقص قدرتها على كبت تضج الجسم الحموي HIV. يبين الشكل 16-١ بعض أهم محرضات النطاظر الإنزيمية CYP، تتضمن عواقب زيادة استقلاب الدواء ما يلي: (١) نقصان تراكيزه البلاسمية (٢) نقصان نشاط الدواء إذا كان المستقلب غير فعال (٣) زيادة نشاط الدواء إذا كان المستقلب فعالاً (٤) نقصان التأثير الدوائي العلاجي وبالإضافة إلى الأدوية فإن بإمكان مواد طليعية وملوثات أن تحرض النطاظر الإنزيمية لـ CYP، على سبيل المثال، يمكن مركبات الهيدروكربون العطرية متعددة الحلقات (والتي توجد كموا ملوثة في الهواء) أن تحرض CYP1A مما يؤثر على عدة أدوية، مثلاً يستقلب كل من amitriptyline و warfarin بواسطة P4501A2، بينما تقوم مركبات الهيدروكربون العطرية بتحريض P4501A2 مما ينقص التراكيز العلاجية لتلك الأدوية.

المثبطات (Inhibitors): يعتبر تثبيط التمثيل الإنزيمي CYP مصدراً هاماً للتداخل الدوائي الذي يؤدي إلى حوادث خطيرة ضارة، إن الشكل الشائع للتثبيط هو التنافس على تظهير الإنزيم نفسه. تستطيع بعض الأدوية تثبيط التفاعلات التي هي ليست ركائز لها (مثل Ketoconazole) مؤدية إلى تداخلات دوائية. تستطيع العديد من الأدوية تثبيط واحد أو أكثر من سبل التحول الحيوي المعتمدة على CYP للوفازين، حيث يعد الأوميبرازول مثبطاً فعالاً لثلاثة من النظائر الإنزيمية المسؤولة عن استقلاب الوفازين. إذا أخذ الدواء، إن معا فإن التركيز البلازمي للوفازين يزداد مما يسبب تثبيطاً كبيراً وخطر حدوث النزف والتفاعلات النزفية الخطيرة. (لاحظ: تتضمن أهم مثبطات الـ CYP هي ketoconazole و erythromycin و ritonavir، لأن كلا منها يثبط العديد من النظائر الإنزيمية لـ CYP).

ه، تفاعلات الحور الأول غير المتعلقة بحملة P450: تتضمن أكسدة الأمين (مثل أكسدة الكاتيكولامينات أو الهستامين)، نزع الهيدروجين من الكحول (مثل أكسدة الإيثانول)، وتفاعلات الأسترة (استقلاب pravastatin في الكبد)، والعلمة (مثل البروكاين).

2. التطور الثاني Phase II: يتضمن هذا التطور تفاعلات الاقتران. إذا أصبح المستقلب من التطور الأول الاستقلابي قطبياً على نحو كافٍ، فيمكن أن يطرح من الكليتين، على الرغم من أن العديد من المستقلبات أليفة للشحم يحتفظ بها في التبيبات الكلية. ينتج عن تفاعلات الاقتران مع الركيزة داخلية المنشأ مثل حمض الغلوكوروني، وحمض الكبريت، وحمض الأستك أو الحمض الأميني مركبات قطبية أكثر ذوبانية بالماء، غالباً ما تكون عاطلة (غير فعالة) علاجياً. يستثنى من ذلك المورفين. 6. غلوكورونيد الذي يعتبر أقوى مرتين من المورفين في العديد من طرازات التسكين. يعد الاقتران مع الغلوكورونيد التفاعل الشائع. تكون جملة الاقتران هذه ناقصة عند الولدان، مما يجعلهم معرضين للأدوية مثل الكلورامفينيكول (راجع صفحة 376). [لاحظ: الأدوية التي تمتلك مجموعات OH، أو H₂ أو COOH. قد تدخل مباشرة التطور الثاني وتصبح مقترنة دون طور الاستقلاب الأول المسبق]. قد يطرح الدواء القطبي المقترن بعد ذلك بالبول أو الصفراء.

3. معاكسة ترتيب الأطوار: لا تخضع جميع الأدوية للتطور الأول والثاني بالترتيب. مثلاً يُؤسَل الإيزونيازيد أولاً (تفاعل من التطور II) ومن ثم يخلطه (يماء) إلى حمض إيزونيكوتيك (تفاعل من التطور I).

IX. الإطراح الدوائي Drug Elimination

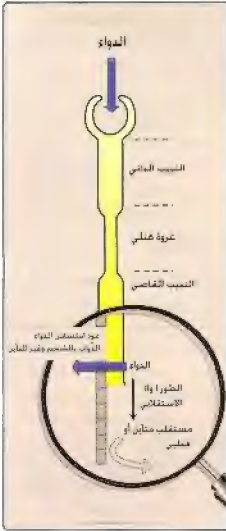
يتخلص الجسم من الدواء عبر عدة من الطرق أهمها الإطراح البولي. وتشمل الطرق الأخرى الصفراء، المعى، الرئة، أو التخلص عند الأسهات المرضعات. قد يخضع مريض أفضل الكلوي لتدبير خارج الجسم الذي سوف ينزع الجزيئات الصغيرة مثل الأدوية.



الشكل 17.1

إطراح الدواء من الكلية

A. الإطراح الكلوي للدواء



الشكل 18.1

تأثير استقلاب الدواء على عود امتصاصه من
التيب القاصي.

1. **الترشيح الكبيبي:** تدخل الأدوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تقسم إلى شفرة شعيرية كبيبية. يجري الدواء الحر (غير المرتبط بالألومين) عبر الشقوق الشعيرية. لحيز يومان كجزء من الرشاحة الكلية (شكل 1-17). يساوي معدل الترشيح الكبيبي عادة (125 مل/لتر/دقيقة) حوالي عشرين بالمئة من جريان البلازما الكلوي (600 مل/لتر/دقيقة). [لاحظ: الذوبانية بالشحم والياهاء لا تؤثر على مرور الدواء إلى الرشاحة الكبيبية].

2. **الإفراز عبر النبيب الكلوي الدائي:** تدار الأدوية التي لم تنقل إلى الرشاحة الكبيبية عبر الشرايين الصادرة، التي تنقسم لتشكل شفرة شعيرية محيطية بلعة الكلون في النبيب الدائي. يحدث الإفراز على نحو أولي في النبيبات الدانية بواسطة جملتين للنقل الناعل المعتمد على الطاقة (يحتاج إلى نواقل)، أحدهما من أجل الصواعد (الأشكال غير الأخذة للبروتون من الحموض الضعيفة) والأخرى من أجل الهوابط (الأشكال الأخذة للبروتون من الأسس الضعيفة). يبدى كل من جملتي النقل هاتين نوعيتين منخفضة وبمكثمتها نقل العديد من المركبات، لذلك يمكن أن تحدث المنافسة بين الأدوية على النواقل في كل جملة نقل (مثلاً، راجع البرونسيد صفحة 513). [لاحظ: يمتلك الولدان والجدج آليات إفراز نبيبية غير كاملة، ويمكن أن يستبقون بعض الأدوية].

3. **عود الامتصاص من النبيب القاصي:** عندما يتحرك الدواء باتجاه النبيب الموج القاصي، يزداد تركيزه عن الحيز المحيط بالوعاء. قد يتنشر الدواء إذا كان غير مشحون إلى خارج لمة النفرين عائداً إلى الدوران الجهازى. التحكم بياهاء البول يزيد الشكل المتأين للدواء في اللمعة وقد يفيد ذلك في تقليل درجة عود الامتصاص وبالتالي زيادة تصفية الدواء غير المرغوب، وكقاعدة عامة، يمكن التخلص من الحموض الضعيفة بقلونة البول، كما يمكن التخلص من الأسس الضعيفة بتحميض البول. مثال: مريض تناول جرعة مفرطة من الفينوباريتال يمكن أن يعطى الييكر بوتات الذي يقلون البول ويحافظ على الدواء على نحو منتشر فينقص عود امتصاصه. إذا كان الدواء أساساً ضعيفاً كالكوكائين فإن تحميض البول بـكلور الأمونيوم NH₄Cl يؤدي إلى أخذ الدواء للبروتون ويزيد من تصفيته. تدعى هذه العملية بالمصيدة الأيونية Ion Trapping.

4. **دور استقلاب الدواء:** معظم الأدوية ذوابة في الشحم وتنتشر خارج لمة النبيب الكلوي بدون تبدل كيميائي عندما يكون تركيز الدواء في الرشاحة أكبر من الحيز المحيط بالوعاء. لتقليل عود الامتصاص هذا، تعدل الأدوية بشكل أساسي في الكبد إلى شكل أكثر قطبية خلال نطمين من التفاعلات: تفاعلات الطور I (ص 14) التي تتضمن إما إضافة مجموعات هيدروكسيل أو نزع مجموعات حاصرة من الهيدروكسيل، أو الكاربوكسيل أو مجموعات الأمين، وتفاعلات الطور II (ص 16) بالاقتران مع السلفات، أو الغلوسين، أو حمض الغلوكوني فيزيد من قطبية الأدوية. الأدوية المقترنة تكون متأنية، والجزئيات المشحونة لا يمكن عود امتصاصها خارج لمة الكلية (الشكل 1-18).

B. المظاهر الكمية للإطراح الكلوي للدواء

يمبر عن التصفية البلازمية بحجم البلازما الذي يمكن أن ينزع كل الأدوية خلال الزمن المعطى، وواحدتها ملي لتر/دقيقة. تساوي التصفية كمية الجريان الجراي الملزمي الكلوي مضروريا بنسبة الاستخلاص، وبسبب أن كلاهما غير متغير خلال الزمن، فالتصفية تكون ثابتة.

1. نسبة الاستخلاص: تعبر هذه النسبة عن تناقص تركيز الدواء في البلازما من الجانب الشرياني إلى الجانب الوريدي من الكلية. يدخل الدواء إلى الكلية بالتركيز C_1 ويخرج من الكلية بالتركيز C_2 . فتكون نسبة الاستخلاص $= C_1 / C_2$.

2. معدل الاستخلاص: يحسب من المعادلة:

$$\text{معدل الاستخلاص} = (\text{التصفية}) \times (\text{التركيز البلازمي})$$

$$\text{ملغ/دقيقة} \cdot \text{مل/دقيقة} = \text{ملغ/مل}$$

عادة ما يتبع إطراح الدواء حرائك الرتبة الأولى، حيث يتناقص تركيز الدواء في البلازما على نحو أسي خلال الزمن. يمكن أن يستعمل هذا لتحديد العمر النصفى للدواء (الزمن اللازم ليقص تركيز الدواء في حالة التوازن من C إلى $C/2$):

$$t_{1/2} = \ln 0.5 / K_e = 0.693 V_d / CL$$

K_e = ثابت معدل الرتبة الأولى للإطراح الدواء من إجمالي الجسم، CL = التصفية.

C. تصفية الجسم الإجمالية

إن تصفية الجسم الإجمالية (الجهازية، CL الإجمالية أو CL_T) تساوي مجموع التصفيات الدوائية في الأعضاء المستقلة للدواء والمطراحة له. تعتبر الكلية عضو الإطراح الرئيسي، وكذلك يساهم الكبد بتفقدان الأدوية عبر استقلابها و/أو إطراحها في الصفراء، ويتنوع المرض المصاب بالفشل الكلوي من الأدوية التي تطرح عبر الكبد إلى الأمعاء والبراز عوضاً عن طرحها في الكلية. قد يعاد امتصاص بعض الأدوية عبر البوزان المعوي الكبدي فيطول بذلك عمرها النصفى. يمكن حساب التصفية الإجمالية من المعادلة:

$$CL \text{ الإجمالية} = CL \text{ الكبدى} + CL \text{ الكلوي} + CL \text{ الرئوي} + CL \text{ الأخرى}$$

إلا أنه من غير الممكن قياس وجمع هذه التصفيات كلا لوحده، ولكن يمكن أن تُشتق التصفية الإجمالية من معادلة الحالة الثابتة:

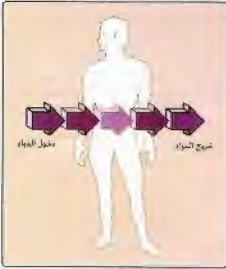
$$K_e V_d = CL \text{ الإجمالية}$$

D. الأوضاع السريرية التي تزيد العمر النصفى للدواء

عندما يكون المريض مصاباً بشذوذ يمكن أن يبدل العمر النصفى للدواء، فإن من الضروري ضبط الجرعة، ومن الأهمية بمكان التنبؤ بالمرضى الذين من المحتمل أن يتغير العمر النصفى للدواء لديهم. يزداد العمر النصفى للدواء عند: 1) نقص الجريان الكلوي أو نقص الجريان الكبدى كما هي الحال في الصدمة القلبية المنشأ أو الفشل القلبي أو النزف، 2) نقص معدل الاستخلاص كما في مرضى الكلية و 3) نقص الاستقلاب الذي يحدث عند يُثَبِّط التحويل الحيوي للدواء من قبل دواء آخر، أو في القصور الكبدى كما في التشمع.

X. حرائك الإعطاء المستمر

وصفت المناقشة السابقة العمليات الحركية الدوائية التي تحدد معدل (سرعة) امتصاص الدواء وتوزيعه وإطراحه. تصف الحرائك الدوائية أيضاً التبدلات الكمية والتبدلات المعتمدة على الزمن لكل من التركيز البلازمي والكمية الإجمالية للدواء في الجسم



الشكل 19.1

الحالة الثابتة Steady state. دخول (معدل) التسريب؛ يُعاد الخروج (معدل) الإطراح.

التي تتلو إعطاء الدواء عبر مختلف طرق الإعطاء، وأكثر طريقتين شيوعاً هما التسريب الوريدي والإعطاء الفموي لجرعة ثابتة مع فواصل (فترات) زمنية ثابتة (مثلاً قرص واحد كل 4 ساعات). التبدلات الحاصلة بين العمليات سابقة الذكر تحدد نمط الحرائك الدوائية. تتجلى أهمية تحديد الحرائك الدوائية في تحديد العوامل المؤثرة على مستويات الدواء ويقائه في الجسم وأيضاً في مواءمة الاستعمال العلاجي للأدوية ذات السمية العالية المحتملة. [لاحظ: تقتضى المقابلة اللاحقة بأن الدواء الموصوف يتوزع في قطاع واحد الجسم. في الحالة الفعلية، تتوازن معظم الأدوية بين اثنين أو ثلاثة من القطاعات، وبذلك تبدي سلوكاً حرائكياً معقداً. ولكن يكفي النموذج الأبسط لإيضاح هذه المفاهيم].

A. حرائك التسريب الوريدي

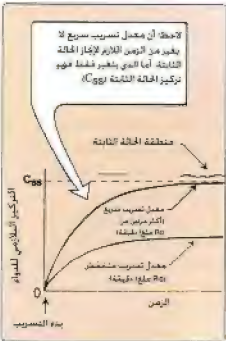
يعتبر معدل دخول الدواء إلى الجسم بالتسريب الوريدي المستمر ثابتاً. في معظم الحالات، يطرح الدواء وفق حرائك الرتبة الأولى، حيث يتم تصفية جزء ثابت من الدواء خلال وحدة الزمن. لذلك فإن معدل خروج الدواء من الجسم يزداد بالتناسب مع ازدياد التركيز البلازمي في كل لحظة.

1. **مستويات الحالة الثابتة للدواء في الدم:** يلي التسريب الوريدي اليدني ارتفاع في التركيز البلازمي للدواء إلى أن يتوازن معدل إطراح الدواء من الجسم بدقة مع معدل الدخول. بذلك تحصل الحالة الثابتة عندما يكون التركيز البلازمي للدواء ثابتاً. [لاحظ: معدل (سرعة) إطراح الدواء من الجسم = $CL \cdot C$], حيث CL هي التصفية الإجمالية للدواء من الجسم (ص/18)، C هو تركيز الدواء. يمكن أن يسأل سؤالين حوال تحصيل الحالة الثابتة: الأول: ما هي العلاقة ما بين معدل تسريب الدواء والتركيز البلازمي الممكن تحصيله في الحالة الثابتة (أو انفضضة Plateau)؟ ثانياً: ما هو الزمن المطلوب للوصول للحالة الثابتة للتركيز الدوائي؟

2. **تأثير معدل تسريب الدواء على الحالة الثابتة:** يفكّن الحصول على الحالة الثابتة للدواء عندما يكون معدل إطراح الدواء يساوي معدل الإعطاء (شكل 19-1)، كما هو موصوف بالمعادلة التالية:

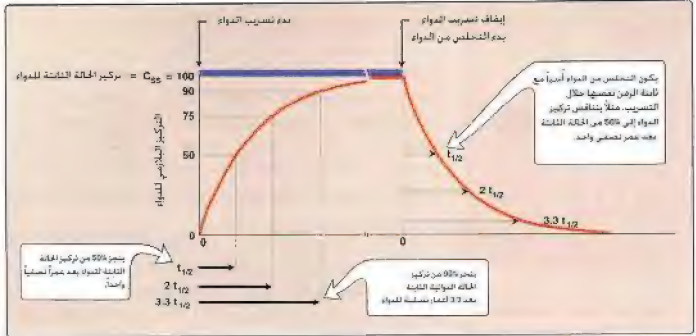
$$C_{ss} = R_0 / K_e V_d = R_0 / CL_1$$

C_{ss} : تركيز الحالة الثابتة للدواء، R_0 = معدل التسريب (مثلاً ملغ/دقيقة)، K_e = ثابتة معدل الإطراح بالرتبة الأولى، V_d = حجم التوزع، وبما أن $CL_1 = K_e \cdot V_d$ هي ثابتة من أجل معظم الأدوية التي تبدي حرائك الدرجة الأولى، فإن C_{ss} تتناسب مع معدل التسريب. مثلاً إذا تم مضاعفة معدل التسريب فإن التركيز البلازمي لتحصيل الحالة الثابتة يتضاعف (شكل 19-2). كذلك تتناسب الحالة الثابتة على نحو عكوسي مع التصفية الدوائية CL_1 . فأي عامل يقلص من التصفية كما في الداء الكبدى أو الكلوي يزيد من تركيز الحالة الثابتة للدواء المعطى تسريباً وريدنياً (يفترض أن V_d تبقى ثابتاً).



الشكل 20.1

تأثير معدل التسريب على تركيز الحالة الثابتة للدواء في البلازما.
(RO = معدل تسريب الدواء)



الشكل 2.1.1

معدل بلوغ تركيز الحالة الثابتة للدواء في البلازما.

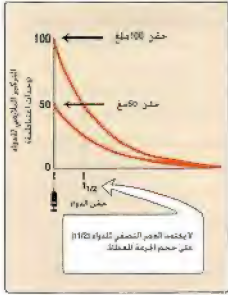
3. الزمن المطلوب للوصول إلى الحالة الثابتة لتركيز الدواء: يرتفع التركيز الدوائي من الصفر في بدء التسريب إلى مستوى الحالة الثابتة، C_{∞} (شكل 1-21). إن المعدل المطلوب للوصول إلى الحالة الثابتة يتم تحصيله بعملية من الرتبة الأولى.

أ. الأسلوب الأسّي للحالة الثابتة: إن السرعة الثابتة لبلوغ الحالة الثابتة تعادل السرعة الثابتة للإطراح الكلي للدواء من الجسم K_e . بذلك يمكن ملاحظة 50% من تركيز الحالة الثابتة للدواء بعد الوقت المستغرق للتسريب الوريدي t الذي يساوي العمر النصف $t_{1/2}$ حيث يعرف بأنه الزمن اللازم ليلتقص التركيز الدوائي بنسبة 50%. يسمح الانتظار لعمر نصفي آخر للتركيز الدوائي بالوصول إلى 75% من تركيز الحالة الثابتة للدواء C_{∞} (راجع شكل 1-21). يكون التركيز الدوائي 90% من تركيز الحالة الثابتة بعد 3.3 أعمار نصفياً. يمكن الافتراض أن الدواء سوف يصل إلى الحالة الثابتة حوالي أربع أعمار نصفية. بحسب الزمن اللازم للوصول إلى جزء متعدد من الحالة الثابتة يائناحي:

$$f = 1 - e^{-K_e t}$$

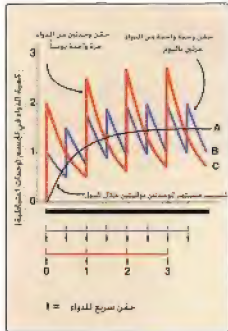
حيث f هي الأنزياح الجزئي (مثلاً 0.9، إذا كان الزمن اللازم للوصول للتركيز الحالة الثابتة $f=1$ بحسب) و t عبارة عن الزمن المستغرق منذ بدء التسريب.

ب. تأثير معدل (سرعة) تسريب الدواء: بعد العمر النصفي أو K_e المحدد للوجد معدل (سرعة) وصول الدواء للحالة الثابتة، ويتأثر معدل الوصول فقط هذا بالعوامل التي تؤثر على العمر النصفي. لا تتأثر سرعة الوصول إلى الحالة الثابتة بمعدل تسريب الدواء. على الرغم من أن ازدياد معدل التسريب الدوائي يزيد من



الشكل 22.1

تأثير جرعة وريدية وحيدة من الدواء على المستويات البلازمية.



الشكل 23.1

التنبؤ بالتركيز البلازمي لدواء معطى تسريباً (A)، حقن مرتين يومياً (B)، أو مرة واحدة يومياً (C). يفترض هذا الطرز أمثلجاً سريعاً في قِطَاع مُفْرَد من الجسم وعمرها نصفياً يعادل 12 ساعة.

سرعة الوصول إلى أي تركيز دوائي مفترض في البلازما، فإنه لا يؤثر على الزمن المطلوب للوصول لتركيز الحالة الثابتة الأساسي، وذلك لأن تركيز الحالة الثابتة للدواء يزداد مباشرة مع معدل التسريب الوريدي (الشكل 20-1).

c. معدل تناقص الدواء بعد إيقاف التسريب: يتناقص التركيز الدوائي البلازمي عندما يتوقف تسريب الدواء إلى الصفر مع نفس زمن المساق الملاحظ للوصول للحالة الثابتة (راجع شكل 1-21). يعبر عن هذه العلاقة بالآتي:

$$C_t = C_0 - e^{-K_{el}t}$$

حيث C_t التركيز البلازمي للدواء في أي زمن، C_0 التركيز البلازمي البدئي، K_{el} ثابت معدل الإطراح من الرتبة الأولى، و t الزمن المستغرق.

d. جرعة التحميل، قد يكون التأخر في تحقيق المستويات البلازمية المرغوبة غير مقبول سريرياً. لذلك يمكن حقن "جرعة تحميل" للدواء كجرعة مفردة (وحيدة) لتحقيق المستوى البلازمي المرغوب بسرعة، ويليهما التسريب للمحافظة على الحالة الثابتة (جرعة المداومة). يمكن أن تحسب جرعة التحميل عموماً كالآتي:

جرعة التحميل = $(V_d)(C_{ss})$ (التركيز البلازمي المرغوب للحالة الثابتة)

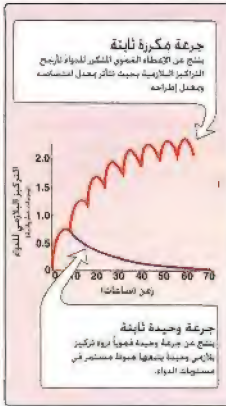
B. حرائك أنظمة الجرعة الثابتة/بفاصل زمنية ثابتة

يعتبر إعطاء الدواء بجرعات ثابتة بدلاً من التسريب الوريدي المستمر أكثر ملاءمة، ولكن الجرعات الثابتة بفاصل زمنية ثابتة ينتج عنها تذبذبات في المستوى الدوراني للدواء معتمدة على الزمن.

1. حقنة وريدية مفردة: يفترض للتبسيط أن الدواء المحقون يتوزع بسرعة في قطاع واحد مفرد. وذلك لأن معدل (سرعة) الإطراح تكون من الرتبة الأولى فيما يتعلق بتركيز الدواء. فإن المستوى الدوراني للدواء يتناقص على نحو أسي مع الزمن (شكل 1-22) (لاحظ: لا يعتمد العمر النصف التصفوي على جرعة الدواء المعطى).

2. الحقن الوريدية المتعددة: عندما يعطى الدواء على نحو مكرر بفاصل زمنية منتظمة، فإن التركيز البلازمي يزداد حتى يصل للحالة الثابتة (شكل 1-23). ولأن معظم الأدوية تعطي بفاصل أقصر من خمسة أمثاله النصف التصفوي وتطرح على نحو أسي مع الزمن، فإن بعضاً من الدواء يبقى في الجسم بعد الجرعة الأولى حين يحين موعد الجرعة الثانية، ويبقى أيضاً بعض الدواء من الجرعة الثانية عندما يحين موعد الجرعة الثالثة وهكذا. لذلك يتراكم الدواء خلال الفترات الجرعية، وتتوازن تماماً سرعة فقد الدواء (الذي يساوي بارتفاع التركيز البلازمي) مع معدل إعطاء الدواء حتى يتم تحقيق الحالة الثابتة.

ه. تأثير تواتر الجرعة: يتذبذب التركيز البلازمي للدواء حول قيمة متوسطة. إن استعمال جرعات صغيرة بفاصل زمنية قصيرة ينقص من مدى (سعة) تارجح التركيز البلازمي للدواء، ولكن تواتر الجرعات لا يؤثر على التركيز البلازمي للدواء في الحالة الثابتة وسرعة الوصول إليها.



الشكل 24.1

النتيجة بالتراكيز البلازمية لدواء معطى عن طريق الفم على نحو متكرر

د. مثال عن تحقيق الحالة الثابتة باستعمال أنظمة جرعات مختلفة، يظهر المنحنى B في الشكل 20-1 كمية الدواء في الجسم عند إعطاء واحد غرام من الدواء وريدياً للمريض، وتكرر الجرعة بفواصل مناسبة للعمر النصفى للدواء. عندما تعطى الجرعة الثانية يكون قد تبقى نصف وحدة من الجرعة الأولى. و عندما تعطى الجرعة الثالثة يبقى ثلاثة أرباع وحدة من الدواء. تزداد الكمية الأتية من الدواء خلال الفترات بين الجرعات على نحو متكرر وتصل إلى قيمة وحدة واحدة، بينما تصل القيمة العظمى التي تلي مباشرة إعطاء الدواء، على نحو متكرر إلى وحدتين 2.00. لذلك، وخلال الحالة الثابتة يتم فقدان وحدة واحدة من الدواء خلال فترة الجرعة، التي تتوافق تماماً مع سرعة إعطاء الدواء، وبذلك يساوي معدل الدخول «Rate in» معدل الخروج «Rate Out». في حالة الفسريبي الوريدي يتم إنجاز 90% من قيمة الحالة الثابتة خلال 3.3 من الأضاف العمرية.

3. **الأدوية المعطاة فموية**: تعمل معظم الأدوية لمرضى العيادات الخارجية على أساس فموي بجرعة ثابتة على فترات ثابتة؛ مثلاً، جرعة معينة تؤخذ مرة، أو مرتين أو ثلاثة يومياً. وبخلاف الحقن الوريدي، قد يمتص الدواء المعطى فموية ببطء ويتأثر التركيز البلازمي للدواء بسرعة امتصاصه وبسرعة إطراره (شكل 1-24). يمكن أن يعبر عن هذه العلاقة بالآتي:

$$C_{ss} = \frac{1}{K_e} \left(\frac{D}{V_d} \right) \left(\frac{F}{T} \right)$$

حيث D- الجرعة، F- الجزء الممتص (التوافر الحيوي)، T- فترة الجرعة (الفاصل بين الجرعات)، C_{ss} - تركيز الدواء في الحالة الثابتة، K_e - ثابتة معدل الرتبة الأولى لإطرار الدواء من إجمالي الجسم، و V_d - حجم التوزيع.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأنسب

1. أي من العبارات التالية صحيحة؟

- A. تمتص الأسس الضعيفة على نحو كافٍ عبر الخلايا الظهارية للمعدة.
- B. إعطاء الأتروبين يسرع من امتصاص دواء ثان مشارك.
- C. يمكن للدواء الذي يبدى حجم توزع كبير أن يفرغ على نحو كافٍ بالديال البلازما.
- D. الانفعالات الكربية قد تؤدي إلى طء امتصاص الدواء.
- E. إذا كان حجم توزع الدواء صغيراً، فإن معظم الدواء يكون في العيز خارج البلازما.

2. أي من التالي صحيحاً بالنسبة للدواء الذي يطرح من البلازما وفق حرائك الرتبة الأولى؟

- A. يكون العمر النصفى للدواء متناسباً مع تركيزه البلازما.
- B. إن كمية الدواء المطروحة خلال وحدة زمنية ثابتة.
- C. إن معدل الإطراح يتناسب مع التركيز البلازما.
- D. يتضمن الإطراح تفاعلاً إنزيمياً محدداً للسرعة يعمل بمرعته القصوى V_m .
- E. يكون مخطط تركيز الدواء مقابل الزمن خطأ مستقيماً.

3. عولج مريض بدواء A يمتلك ألفة عالية تجاه الألبومين ووصف

بمقدار لا يزيد عن السعة الرابطة للألبومين. أضيف الدواء B لنظام المعالجة. يمتلك الدواء B ألفة عالية للألبومين أيضاً، ولكن اعطي بمقادير أقوى أعلى 100 مرة من السعة الرابطة للألبومين.

أي من التالي يحدث بعد إعطاء الدواء B؟

- A. ازدياد التركيز النسيجي للدواء A.
- B. إنقاص التركيز النسيجي للدواء A.
- C. إنقاص حجم التوزع للدواء A.
- D. إنقاص العمر النصفى للدواء A.
- E. إضافة كمية أكثر من الدواء A يبدل على نحو هام من التركيز البلازما للدواء B غير المرتبط.

الجواب الصحيح = D. حيث كل من التمرين والانفعالات الشديدة على إنتاج الودي الذي يبدء بدوره من إفراز المعدة. تكون الأسس الضعيفة أحد للبروتين في المعدة، ولو بشكل مشحون حيث لا يعبر بسهولة الخلايا الظهارية للمعدة. الأتروبين هو محصر، لا ودي يبطئ إفراز المعدة بما يؤثر معدل امتصاص الدواء. يستدعي حجم التوزع الكبير بأن معظم الدواء موجود في الحيز خارج البلازما. ونسب أن ينسب الديال في هذه الحالة. يفسر حجم التوزع الصغير إلى الارتباط الكبير مع بروتينات البلازما.

الجواب الصحيح = C. تعرف حرائك الرتبة الأولى بالتناسب المباشر بين التركيز والمعدل العمر النصفى للدواء ثانياً. تتفاعل الرتبة الأولى تتضمن ذلك الجزء من الدواء المطروح وليس كمية للثة من الدواء. إن التفاضل الأتروبي الحدود السريعة يبدى حرائك الرتبة صفر لبدى حرائك الرتبة صفر مخطط مستقيم للعار يتم لتركيز الدوائي مقابل الزمن.

الجواب الصحيح = A. يرتبط الدواء A بدرجة كبيرة مع الألبومين. ويكون فقط جزء صغير منه حراً يستجيب لمعدل الدواء A على الألبومين على نحو غامض من الخاصية الفارماكولوجية. إذا أعطى الدواء B فإنه يرفع الدواء A من الألبومين بما يؤدي لزيادة سريع في التركيز البلازما للدواء A. حيث يكون 100% منه حراً الآن. ينتقل الدواء A من البلازما إلى الماء الخلالي والأنسجة. يزداد حجم توزع الدواء A فغلاً بذلك من وصول الدواء إلى أعضاء الإطراح ويطيل عمر الدواء. وأن الدواء B موجود فنتيجة أكثر بلة ضعف بحيث يزيد عن السعة الرابطة للألبومين فإن إزاحة بعض من الدواء B عن الألبومين لا يؤثر على تركيزه النسيجي.

4.1 إن إضافة حمض الفلوكورونيك إلى الدواء:

- A. ينقص ذوبان الدواء بالماء.
- B. يؤدي عادة إلى تعطيل الدواء.
- C. هو مثال عن تفاعل الطور الأول.
- D. يحدث بنفس السرعة عند الياقطين والوالدان.
- E. له علاقة بالسيتوكروم P450.

الجواب الصحيح B. إن إضافة حمض الفلوكورونيك إلى الدواء تمنع المستحلبات من التفرغ عليه. إن حمض الفلوكورونيك مشحون واقتراحه بالدواء يزيد من ذوبانه بالماء. بعد الاقتران من تفاعلات الطور II. الودان لديهم، عوز في إنزيمات الاقتران. يدخل السيتوكروم P450 في تفاعلات الطور I.

5.1 إن الأدوية التي تبدي حرائك الرتبة صفر للأطراح:

- A. هي أكثر شيوعاً من تلك التي تبدي حرائك الرتبة الأولى.
- B. ينقص فيها التركيز على نحو أسي مع الزمن.
- C. تمتلك عمراً نصفياً غير معتمد على الجرعة.
- D. تبدي شكلاً خطياً لتركيز الدواء مقابل الزمن.
- E. يطرح جزء ثابت من الدواء خلال وحدة الزمن.

الجواب الصحيح D. تبدي الأدوية ذات حرائك الرتبة صفر للأطراح علاقة خطية بين تركيز الدواء والزمن. في معظم الأوساط السريرية يكون تركيز الدواء أقل بكثير من ثابتة ميكل من تركيزه. ويكون تناقص تركيز الدواء خطياً مع الزمن. يزداد العمر النصفى للدواء مع الجرعة. تطرح كمية ثابتة من الدواء خلال وحدة الزمن.

6.1 أعطي دواء بجرعة واحدة 100 ملغ، وتبع عنه تركيز بلازمي يعادل 20 ميكروغرام/مل. فإن حجم توزيعه الظاهري يكون (بافتراض أن التوزع سريع وإطراحه قبل قياس المستوى البلازمي الفوري مهمل):

- A. 0.5 لتر.
- B. 1 لتر.
- C. 2 لتر.
- D. 5 لتر.
- E. 10 لتر.

الجواب الصحيح D. $V_d = V_d / C$ حيث $C = 100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/mL} = 5 \text{ L}$ الجسم. $V_d = 100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/mL} = 5 \text{ L}$

7.1 أعطي دواء عمره النصفى 12 ساعة تسريباً وريدياً مستمراً. كم يحتاج من الزمن للوصول إلى 90% من مستوى الحالة الثابتة النهائية؟

- A. 18 ساعة.
- B. 24 ساعة.
- C. 30 ساعة.
- D. 40 ساعة.
- E. 60 ساعة.

الجواب الصحيح D. يمكن الوصول إلى 90% من تركيز الحالة الثابتة النهائية بعد: $3.3 \times \text{العمر النصفى} = 3.3 \times 12 = 40$ ساعة.

8.1 أي من التالي يؤدي إلى مضاعفة تركيز حالة الثبات الدوائي؟

- A. مضاعفة سرعة (معدل) التسريب.
- B. المحافظة على سرعة التسريب، مع مضاعفة جرعة التحميل.
- C. مضاعفة سرعة التسريب مع مضاعفة تركيز الدواء التسرب.
- D. ازدياد سرعة التسريب إلى ثلاثة أضعاف.
- E. ازدياد سرعة التسريب إلى أربعة أضعاف.

الجواب الصحيح A. إن تركيز الحالة الثابتة يتناسب مباشرة مع سرعة التسريب. يؤدي ازدياد جرعة التحميل إلى ازدياد عاجز في المستويات الدوائية ولكن تبقى الحالة الثابتة دون تبدل تؤدي مضاعفة كل من سرعة التسريب وتركيز الدواء التسرب إلى ازدياد تركيز الحالة الثابتة إلى أربعة أضعاف. يؤدي ازدياد سرعة التسريب إلى ثلاثة أو أربعة أضعاف إلى ازدياد ثلاثة أو أربعة أضعاف تركيز الحالة الثابتة للدواء.

2

التداخلات الدوائية مع المستقبلات: الفارماكوديناميكا

1. نظرة عامة

تحدث التأثيرات النافعة والضرارة لمعظم الأدوية من خلال تداخلها مع المستقبلات - التي تعد جزيئات كبيرة مستهدفة وتوجد على سطح الخلية أو داخلها. ترتبط المستقبلات بالأدوية وتحدث حدثاً يؤدي إلى نشاط كيميائي حيوي و/أو فيزيائي حيوي ضمن الخلية، وبالتالي تؤثر في وظيفة العضو (الشكل 1-2). قد تتداخل الأدوية مع المستقبلات عبر العديد من الطرق، فقد ترتبط الأدوية بالإنزيمات (مثل تثبيط إنزيم ديهيدروجولات ريدكتاز بالتريمثوبريم Trimethoprim، ص 394)، أو بالحموض النووية (مثل حصر النشاص بالداكتينوميسين Dactinomycin، ص 469)، أو بالمستقبلات الغشائية (مثل تبديل نفوذية الغشاء بالبيلوكاربين Pilocarpine، راجع ص 49). في كل حالة، يؤدي تشكل مركب دواء مستقبل في كل حالة إلى استجابة بيولوجية. وتسمى معظم المستقبلات وفقاً للدواء أو المادة الكيميائية التي ترتبط بها أفضل ارتباطاً: مثلاً، هناك "مستقبل الهيستامين". قد تملك الخلية مئات آلاف المستقبلات للجائين (أدوية) محددة. كذلك، قد يملك الدواء مستقبلات مختلفة كل منها متخصص بلجين محددة. ففي القلب، هناك مستقبلات بيتا للنورإبينفرين، ومستقبلات موسكارينية للأستيل كولين. وتتداخل هذه المستقبلات بشكل ديناميكي بالوظائف الحيوية للقلب. تتناسب سعة الاستجابة مع عدد معقدات دواء-مستقبل:

دواء + مستقبل \rightleftharpoons معقد دواء-مستقبل \rightarrow تأثير بيولوجي

يرتبط هذا المفهوم على نحو وثيق مع تشكيل المعقدات بين الإنزيم والمركزة، أو الضد والمستضد؛ ولهذه التداخلات العديد من الملامح المشتركة، أهمها نوعية المستقبل تجاه لجين محددة، ولكن المستقبل لا يملك فقط القدرة على تمييز اللجين، بل يستطيع أيضاً الاقتران أو التثبيغ (to transduce) باللجين محدداً بذلك استجابة ناجمة عن تبدلات شكلية أو تأثير كيميائي بيولوجي. على الرغم من معظم قسماً كبيراً من هذا الفصل سيركز على تداخلات الأدوية مع مستقبلات محددة، فيجب الانتباه إلى أنه ليست كل الأدوية تؤثر من خلال تداخلها مع مستقبلات؛ فمثلاً، تقوم مضادات الحموضة بتعديل الحمض المعدي المضطرب كيميائياً منقصة من أعراض الحرقلة. يقدم هذا الفصل دراسة الفارماكوديناميكا - أي تأثير التراكيز الدوائية على الاستجابة، تتناول الفارماكوديناميكا دراسة تداخل الأدوية مع المستقبلات، والنتائج الجزيئية لهذه التداخلات وتأثيراتها على المريض.



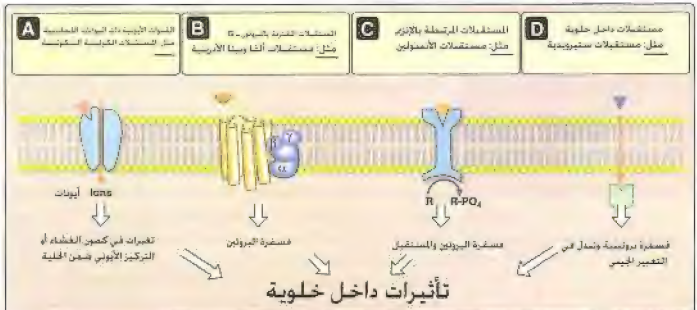
الشكل 1.2

بصيص تحيز الدواء من قبل المستقبل إطلاق الاستجابة البيولوجية

أحد المبادئ الأساسية للفارماكوديناميكا هي أن الأدوية تقوم فقط بتعديل عمليات كيميائية حيوية وفيزيولوجية موجودة مسبقاً؛ إنها لا تحدث تأثيرات يحد بذاتها.

II. كيمياء المستقبلات واللجائن

ينطوي تداخل المستقبلات مع اللجائن لتشكيل روابط كيميائية، غالباً ما تكون روابط هيدروجينية وروابط كهربية ساكنة، بالإضافة إلى تداخلات ضعيفة تكشف قوى فاندرفالس. تعتبر هذه الروابط عامة في تحديد انتقائية المستقبلات. وذلك لأن قوة هذه الروابط غير المتكافئة ترتبط عكسياً مع المسافة بين الذرات المتداخلة. لذلك يتطلب الارتباط الناجح للدواء تلامساً تاماً مع ذرات اللجائن مع ذرات المستقبل المتبعة. تكون الروابط عادة عكوسة فيما عدا عدد ضئيل من الأدوية التي ترتبط بشكل تكافؤي مع وجهاتها (مثلاً، حاصر ألفا اللانثاني فينوكسي بنزامين، ومثبطات الأسيتيل كولين أستراز في صنف الفوسفات العضوي). يحدد كل من الشكل والحجم وتوزيع الشحنة على جزيئة الدواء أيًا من مواضع الرابطة التي لا تحصى في الخلايا والأنسجة عند المريض يمكنها أن تتداخل مع اللجائن. يساعد مفهوم القفل والمفتاح في فهم التداخل الحاصل بين المستقبلات واللجائن. يشبه اللجائن بالمفتاح الذي يتطلب تلامساً دقيقاً مع القفل الذي يمثل المستقبل. إن فتح القفل تقابل تفعيل المستقبل. إذا التداخل بين اللجائن والمستقبل عالي النوعية. ويوجد اللجائن يخضع مستقبل إلى تغير شكلي بحيث يرتبط باللجائن. فإذا كان اللجائن من المشابهات agonists تفعل المستقبل مؤدياً لحدوث التأثير الدوائي. هذا النموذج يفترض أن المستقبل مرن، وليس صلباً كما هو الحال في مثال القفل والمفتاح.



الشكل 2.2

آليات نقل الإشارة عبر الغشاء: A. ارتباط اللجائن مع موقع خارج خلوي من القناة ذات البوابة اللجائنية B. ارتباط اللجائن مع موقع خارج خلوي من المستقبل فيشعل إنزيم الكيناز C. ارتباط اللجائن مع موقع خارج خلوي من المستقبل فيشعل إنزيم الكيناز D. ينشطر اللجائن الذواب بالشحم عبر الغشاء ويدخل مع مستقبله داخل الخلوي.

١١١. عائلات المستقبل الرئيسية

يعرف المستقبل من الناحية الفارماكولوجية كجزيئة حيوية يستطيع الدواء أن يرتبط بها وينتج استجابة قابلة للقياس. لذلك تعتبر الإنزيمات والهرمونات البنيوية مستقبلات دوائية. ولكن المصدر الأكثر غنى للمستقبلات الدوائية هو البروتينات المسؤولة عن تحويل الإشارات خارج الخلية إلى استجابات داخل خلوية. يمكن أن تنقسم هذه المستقبلات إلى أربع عائلات: ١) الألفية الشاردية ذات البوابات للجائنية، ٢) المستقبلات المقترنة بالبروتين G، ٣) المستقبلات المرتبطة بالإنزيم، ٤) المستقبلات داخل الخلوية (الشكل 22). يعتمد نوع المستقبل الذي سيرتبط به اللجين على طبيعة اللجين. تتداخل اللجان الكارهة للماء مع المستقبلات الموجودة على سطح الخلية (العائلات 1، 2، 3). وبالعكس، يمكن للججان الكارهة للماء أن تدخل الخلايا عبر الطبقات الشحمية المضاعفة للفشاء الخلوي لتتداخل مع المستقبلات الموجودة داخل الخلية (العائلة 4).

A. القنوات الأيونية ذات البوابات للجائنية Ligand-gated ion channels: تشكل العائلة الأولى للمستقبلات قنوات شاردية (أيونية) ذات البوابات للجائنية مسؤولة عن تنظيم جريان الشوارد عبر أغشية الخلية (الشكل 2-2A). ينظم نشاط هذه القنوات بارتباط اللجين مع القناة. تكون استجابة هذه المستقبلات سريعة، خلال بعض ميلي ثانية، ويعد مستقبل GABA محض الغاما أمينوبوتيريك مثالا هاما عن المستقبلات ذات البوابات للجائنية التي تتعدل وظائفها بالعديد من الأدوية. ينتج عن تثبيع المستقبلات الفلورونيتية بالأسيتيل كولين دخول الصوديوم وتوليد كمين العمل وتقليل التقلص في العضلات الهيكلية. بينما تحسن البنزوديازيبينات من تثبيع مستقبل الغابا (GABA) بواسطة الغابا، مبدية إلى زيادة دخول الكلوريد وحدوث قرقب الاستقطاب في الخلية. على الرغم من أن كيون القنوات الشاردية غير مرتبطة بالبوابات للجائنية، كقناة الصوديوم ذات البوابات الفولتاجية Voltage-Gated، تعتبر تلك القنوات مستقبلات دوائية هامة للعديد من الأصناف الدوائية، من بينها المخدرات الموضعية.

B. المستقبلات المقترنة بالبروتين G

تتألف العائلة الثانية من المستقبلات من المستقبلات المقترنة بالبروتين G حيث تشكل من ببتيد مفرد يمتلك سبع فسفات ضمن الفشاء، وترتبط هذه المستقبلات مع البروتين G (Gs) وتتشكل ثلاث وحدات Subunits، الوحدة ألفا α التي ترتبط مع الغوانوزين ثلاثي الفوسفات (GTP)، والوحدة بيتا غاما $\beta\gamma$ (الشكل 2-2B). إن الارتباط الملازم للجين مع الناحية خارج الخلية من المستقبل يفعل البروتين G فيتحول إلى غوانوزين ثلاثي الفوسفات (GTP) على الوحدة ألفا α (r). يتشكل البروتين G فتتداخل كل من الوحدة GTP- α والوحدة $\beta\gamma$ مع مكونات خلوية فاعلة أخرى. غالبا أنزيم أو قناة شاردية. يمكن لهذه المكونات أن تبدل تركيز المراسيل الثانوية المسؤولة عن أفعال لاحقة ضمن الخلية. ينتج عن تثبيع هذه المستقبلات استجابات تدوم عدة ثواني إلى دقائق.

1. المراسيل الثانوية: إنها أساسية في توصيل وتضخيم الإشارات الآتية من المستقبل المرتبط بالبروتين G، المسيل الشائع الذي يفتح بالبروتين المنبه (Gs) وبروتينات G الأخرى، هو تفعيل الأدينيل الحلقي بواسطة الوحدات GTP- α ، والتي تؤدي إلى إنتاج الأدينوزين الحلقي أحادي الفسفات (cAMP) وهو مرسل ثانوي ينظم فسفرة البروتين G. يفعل البروتين G أيضا الفسفوليپاز C المسؤول عن استحداث اثنين من المراسيل الثانوية التي سميت إينوزيتول 1، 4، 5 ثلاثي الفوسفات (IP3)



الشكل 3.2

إن التعرف على الإشارة الكيميائية من قبل البروتين G للفتور مع المستقبلات الغشائية يحرض لازدياد أو إنقاص في بعض الأحيان في فعالية أنزيم الأدينيل الحلقي.

وثاني أسيل غليسيرول (DAG)، تعتبر هذه المستقبلات مسؤولة عن تنظيم تراكيز الكالسيوم الحرة ضمن الخلية وبروتينات أخرى أيضاً. ترجم هذه العائلة من المستقبلات الإشارات المشتقة من الروائح، الضوء، والعديد من التوافق العصبي، بما فيها نورإبينفرين ودوبامين وسيرتوتونين وأستيل كولين. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G تعمل أيضاً الإنزيم المحق للفانيليل الذي يحول GTP إلى الغوانوزين الحثي أحادي الفوسفات (eGMP) وهو مرسل ثانوي رابع يفعل كيناز البروتين المعتمد على eGMP إن نقل الإشارة بواسطة eGMP ضروري فقط في خلايا قليلة، كما في مخاطية الأمعاء والعضلات الملساء الوعائية حيث تسمى «ارتخائها». بعض الأدوية كالكلسيدينافيل تسبب توسعاً وعائياً عبر التدخل مع إنزيمات فوسفودي إسترأز محددة والتي تحلل eGMP.

C. المستقبلات المرتبطة بالإنزيم

تشكل العائلة الثالثة من المستقبلات التي تشكل ضمانية إنزيمية عسارية خلوية Cytosolic كمكون متكامل لتوظيفها أو بنيتها (الشكل 2-2). إن ارتباط اللجين مع الميدان خارج الخلوي يفعل أو يقيط النشاط الإنزيمي العساري الخلوي، شتروات مدة الاستجابات لتنبه هذه المستقبلات من دقائق إلى ساعات. إن أكثر المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات شيوياً (عامل النمو البشري، عامل النمو المشتق من الصفيحات، الببتيد الأذيني المدر للصوديوم، الإنسولين، وغيرها) هي تلك التي يكون نشاط التيروزين كيناز جزءاً من بنيتها. في الحالة النموذجية، عند ارتباط اللجين بوحيدات المستقبل فإن المستقبل يخضع إلى تبدلات شكلية، متحولا من الشكل المعامل إلى شكل الكيناز النشط، تحدث حفرة ذاتية للمستقبل المفعّل الذي يفسفر لسالات التيروزين على بروتينات نوعية، إن إضافة مجموعة الفوسفور يمكنها أن تبدل بشكل كبير من البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين، فهي بذلك تعمل كمفتاح تشغيل جزيئي. على سبيل المثال، عندما يرتبط الإنسولين، الهرمون الببتيدي، مع جزيئين من مستقبله، فإن النشاط الداخلي للتيروزين كيناز يسبب فسفرة ذاتية للمستقبل ذاته، والذي بدوره يفسفر العزيمات المستهدفة (الببتيدات الركازية لمستقبل الإنسولين) التي بدورها تعمل إشارات خلوية هامة مثل IP3 وجملة البروتين كيناز المحددة للانقسام الفتيلي Mitogen. ينتج عن شلال التفعيلات هذا الشلال تضاعف الإشارة الأولية على نحو شبيه لما يحدث مع المستقبلات المقترنة بالبروتين G.

D. مستقبلات داخل الخلية

تختلف العائلة الرابعة من المستقبلات عن سابقتها الثلاثة بأن المستقبل يكون بكامله داخل الخلية، ولذلك يتوجب على اللجين أن ينتشر إلى داخل الخلية حتى يتداخل معه (شكل 4-2). ويضع ذلك قيوداً على الخصائص الفيزيائية الكيميائية للجائين بحيث يجب أن تكون ذواتها بالشحم بشكل كاف وقابلة للعبور عبر غشاء الخلية المستهدفة. ولأن هذه الجائين ذواتها بالشحم فإنها تنقل في الجسم مجموعة على بروتينات البلازما كالألبومين، تؤثر الهرمونات الستيرويدية فعلياً على الخلايا المستهدفة من خلال هذه الآلية للمستقبلات داخل الخلية. إن ارتباط اللجين مع مستقبله ينتج نوعاً عاماً يتم فيه تفعيل المستقبل بسبب تفكك ببتيد صغير كاب Repressor. يهاجر المعقد لجين-مستقبل المفعّل إلى التواة، حيث يرتبط مع سلاسل DNA نوعية مما ينتج عنه تنظيم التعبير المؤثي. إن المساق الزمني اللازم لتفعيل واستجابة هذه المستقبلات أطول بكثير من الأليات الأخرى الموصوفة سابقاً. ولأن التعبير المؤثي يتغير، ويتبع تغير تركيب البروتين، فإن الاستجابات الخلوية لا يمكن مراقبتها قبل مضي وقت معتبر (ثلاثين دقيقة أو أكثر)، كما أن مدة الاستجابة (من ساعات إلى أيام) وهي أطول مما هي لدى عائلات المستقبلات الأخرى.



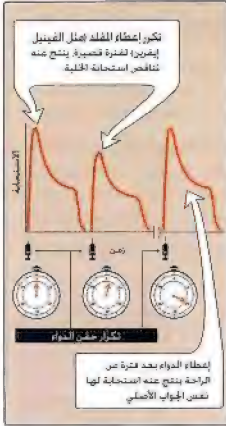
الشكل 4.2

آلية المستقبلات داخل الخلية

IV. بعض خصائص المستقبلات

A. المستقبلات الاحتياطية Spare receptors

وهي ميزة العديد من المستقبلات وخصوصاً تلك التي تستجيب على الهرمونات والتواصل العصبية والبيبتيدات بأنها قادرة على تضخيم الإشارة من حيث المدة والشدة. تمثل عازلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G العديد من الاستجابات الممكنة التي تبدأ بارتباط اللجين مع المستقبل. هناك ظاهرتين نوعيتين تساهمان في تضخيم إشارة لجين-مستقبل. الأولى، يستطيع هذا المعقد التداخل مع العديد من البروتينات G وبذلك يضاعف من الإشارة الأصلية عدة مرات. الثانية، أن بروتينات G المفعلة تدوم لفترة أطول من معقد لجين-مستقبل الأصلي. مثلاً، قد يدوم ارتباط *Albuterol* ليضع ميليات من الثواني، ولكن تفعيل البروتين G بعده قد يدوم لمئات ميليات الثانية. إن التداخل بين البروتينات G وأهدافه داخل الخلية يتوسط تداول وتضخيم الإشارة الأولى. وبسبب هذا التضخيم فإن تحريض استجابة عظمى من الخلية يتطلب إشغال جزء فقط من المستقبلات الإجمالية للجين النوعي. يقال أن الأنظمة التي تمتلك مثل هذا السلوك لديها مستقبلات احتياطية، ويقدر أن 99% من مستقبلات الأنسولين احتياطية. يؤدي ذلك إلى احتياطي ويطبق وغير ضمن دخول كميات كافية من الغلووكوز إلى الخلية. أما في قلب الإنسان فإلى 10-5 فقط من إجمالي المستقبلات بيتا الأدرينالية احتياطية. المهم في ذلك أن هناك احتياطي ويطفي قليل في القلوب المصابة بالصور، حيث يجب أن تُشغل معظم المستقبلات من أجل الحصول على تقلص أعظمي.



الشكل 5.2

نزع حساسية المستقبلات

B. زوال حساسية المستقبلات Desensitization of receptors

قد يؤدي الإعطاء المتكرر أو المستمر للمقلد *Agonist* (أو الماكس *Antagonist*) إلى تبدلات في استجابة المستقبل. وللوقاية من الضرر المحتمل للخلية (مثلاً، تسبب التراكيز العالية من الكالسيوم إلى بدء الموت الخلوي) فإن هناك العديد من الآليات التي تحمي الخلية من التنبيه المفرط. عندما يسبب الإعطاء المتكرر للدواء نقصاً في التأثير فإن هذه الظاهرة تسمى بتأخر المقاومة *Tachyphaxis*، حيث تزول حساسية المستقبل تجاه الفعل الدوائي (الشكل 5-2). تحدث أنماط أخرى من زوال الحساسية عندما تكون المستقبلات في حالة التنظيم الأدنى *Down-Regulation*، ينتج عن ارتباط الماكس تبدلات جذبية في المستقبلات المرتبطة بالفسفاز كما في المستقبلات الخاضعة للإلتقام الخلوي *Endocytosis* والمحترجة من أي تدخل آخر مع المقلد. قد يعاد تدوير هذا المستقبل إلى سطح الخلية، ويستعيد حساسيته، أو بدلاً من ذلك قد يخضع لعملية تقويض فينقص العدد الإجمالي للمستقبلات المتوافرة. بعض هذه المستقبلات، وخصوصاً القنوات ذاتالبوابات الفولطاجية، تحتاج زمناً محدوداً (فترة الراحة) يلي التنبيه، وذلك قبل أن يتم التنبيه ثانية، وخلال طور الاستعادة هذا يقال أنها في حالة عصيان أو عدم استجابة.

C. أهمية مفهوم المستقبل

من المهم أن ندرس أدوار ووظائف المستقبلات لأن معظم الأدوية تتداخل مع المستقبلات التي ستحدد التأثيرات الانقائنية للدواء - العلاجية والسامة. أيضاً، تحدد المستقبلات بشكل كبير العلاقات الكمية بين جرعة الدواء والتأثير الفارماكولوجي.

٧. علاقات الجرعة - الاستجابة

المقصد Agonist هو عامل يمكن أن يرتبط مع المستقبل ويحفز على استجابة حيوية. تعتمد سعة تأثير الدواء على تركيزه في موضع المستقبل، ويحدد التركيز بواسطة الجرعة الدوائية المعطاة وبسمات تميز الدواء مثل معدل الامتصاص، والتوزيع والاستقلاب.

٨. علاقة الجرعة - الاستجابة المتدرجة

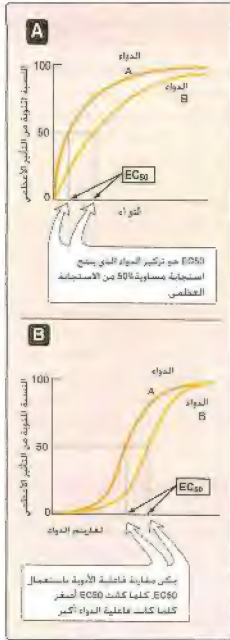
عندما يزداد التركيز الدوائي فإن التأثير الفارماكولوجي يزداد أيضاً، العلاقة بين الجرعة والاستجابة هي علاقة مستمرة ويمكن وصفها رياضياً للعديد من الأجهزة بتطبيق قانون فعل الكتلة. بافتراض أن معظم الأدوية ترتبط بالطرز البسيطة:



تكون الاستجابة متدرجة التأثير، أي أن الاستجابة مستمرة وتدرجية. يتباين ذلك مع الاستجابة الكمومية أي استجابة الكل-أو-اللاشيء. يعرف مخطط هذه العلاقة بمنحني الجرعة-الاستجابة التدرجي، إن رسم علاقة سعة الاستجابة بالجرعات المتزايدة من الدواء ينتج مخططاً كما في الشكل ٨-٢. يمكن وصف المنحني على أنه قطع زائد ضمن المستطيل، وهو منحني مألوف في البيولوجيا نظراً لإمكانية تطبيقه على حدوثات حيوية متنوعة كارتباط اللجين والنشيط الإنزيمي والاستجابات للعوامل الدوائية.

١. **الفاعلية potency**: ثمة خاصتان هامتان للدواء تحددنهما منحنيتا الجرعة-الاستجابة المتدرجة. الأولى هي الفاعلية وتقيس كمية الدواء الضرورية لإنتاج تأثير دوائي بسعة معينة، ولعدد من الأسباب فإن التركيز الذي ينتج تأثيراً معادلاً لـ 50% من التركيز الأعظمي يستعمل لتحديد الفاعلية؛ ويرمز بـ EC_{50} . يشير الشكل ٨-٢ إلى EC_{50} للدواء A والدواء B. يعتبر الدواء A أكثر فاعلية من الدواء B لأن 50% من التأثير يمكن استحصله بكمية من الدواء A أقل منها هو في الدواء B. لذلك التحضيرات العلاجية للأدوية تستحسن فعاليتها. مثلاً، *candesartan* و *irbesartan* هما حاصران لمستقبلات الأنجيوتنسين ويستعملان في علاج ارتفاع الضغط حيث يعالج كل على حدة أو يعطيان معاً. *candesartan* هو الأقوى لأنه مجال جرعته هو 32-4 ملغ بينما مجال جرعة *irbesartan* هي 75 إلى 300 ملغ. وفي الشكل ٨-٢، فإن *candesartan* هو الدواء A بينما *irbesartan* هو الدواء B. إن العامل المساهم الهام في أبعاد EC_{50} هو الألفة *Affinity* الدوائية تجاه المستقبل. يستخدم غالباً مخطط نصف لوغاريتمي نظراً لأن مجال الجرعات (أو التركيز) قد يأخذ ساعات كبيرة، وعند رسم لوغاريتم التركيز فإن بالإمكان احتواء مجال الجرعات كاملاً في المخطط. وكما يظهر المخطط ٨-٢ B تصبح المنحنيات سينية الشكل sigmoidal. ويصبح تقدير EC_{50} سهلاً أيضاً.

٢. **النجاعة Efficacy**: هي الخاصية الثانية للدواء التي يمكن تحديدها بواسطة مخططات الجرعة-الاستجابة، وهي قدرة الدواء على إثارة استجابة فيزيولوجية عندما يتداخل مع المستقبل، وتعتمد على عدد معقدات دواء-مستقبل المشكلة، وعلى كفاءة تحول تفعيل المستقبل إلى استجابات خلوية. وكما في السرعة الأعظمي لتفاعلات التحفيز الإنزيمي، تعد الاستجابة الأعظمي (E_{max}) أو نجاعة الدواء أكثر



الشكل ٨.٢

تأثير الجرعة على سعة الاستجابة الحيوية

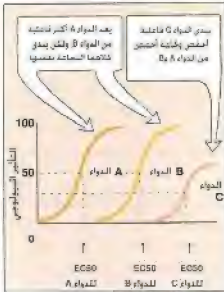
A: شكل خطي

B: شكل نصف لوغاريتمي للمعطيات

نفسها

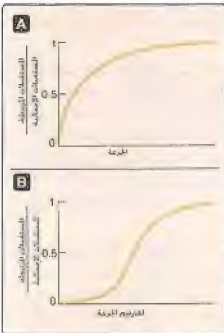
EC_{50} هو الجرعة الدوائية التي تؤدي إلى

نصف التأثير الأعظمي



الشكل 7.2

معنى الاستجابة - الجرعة النموذجية للأدوية التي تسمى اختلافًا في الفاعلية والنجاعة (EC50) جرعة الدواء التي تؤدي 50% من الاستجابة العظمى



الشكل 8.2

تأثير الجرعة على سرعة الارتباط الدوائي

أهمية من فاعليته. ويعد الدواء الأكثر نجاعة مفيداً أكثر من الناحية العلاجية من الدواء الأكثر فاعلية؛ يظهر الشكل 7-2 الاستجابة لأدوية ذات فاعلية ونجاعة مختلفة.

3. **ارتباط الدواء - المستقبل Drug-receptor Binding:** إن العلاقة الكمية بين تركيز الدواء وانشغال المستقبل تتبع تطبيق قانون فعل الكتلة على جرائك ارتباط الدواء مع جزيئات المستقبل. بافتراض أن ارتباط جزيئة دوائية واحدة لا يتبدل من ارتباط الجزيئات المتتالية، فيمكن أن يعبر رياضياً عن العلاقة بين النسبة المئوية أو الجزء المرتبط من المستقبلات وبين التركيز الدوائي:

$$\frac{[DR]}{[R]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

حيث $[D]$ = تركيز الدواء الحر، $[DR]$ = تركيز الدواء المرتبط، $[R]$ = التركيز الإجمالي للمستقبلات وهو يساوي مجموع تركيزي المستقبلات الحرة والمستقبلات المرتبطة، $K_d = \frac{[D][R]}{[DR]}$ ، وهو ثابتة تتكاثف الدواء عن المستقبل وتستعمل قيمته للتحديد ألفة دواء تجاه مستقبله. تصف الألفة قوة الارتباط بين اللجين ومستقبله. وكلما كانت قيمة K_d أعلى كان التداخل ضعيفاً والألفة أقل، والعكس بالعكس. ترسم المعادلة (1) منحنى قطع زائد مستطلي الشكل (شكل 8-2). عندما يزداد تركيز الدواء الحر، فإن نسبة تركيز المستقبلات المرتبطة إلى المستقبلات الإجمالي تصل إلى الواحد. غالباً ما ترسم الجرعات على ميزان لوغاريتمي بنسب مجال التراكيز الفعوية والسفلية. من المهم ملاحظة التشابه بين هذه المنحنيات وتلك التي تمثل علاقة التأثير بالجرعة.

4. **علاقة الارتباط مع التأثير:** إن ارتباط الدواء بالمستقبل يمتدئ حدثيات تؤدي إلى استجابة حيوية يمكن قياسها. يمكن لنموذج الرياضي الذي يصف تركيز الدواء وارتباط المستقبل أن يطبق على الجرعة (تركيز الدواء) والاستجابة (التأثير)، بفرض تحقق ما يلي: (1) مقدار الاستجابة تتناسب مع كمية المستقبلات المرتبطة أو المشغولة، (2) حدوث التأثير الأعظمي عندما ترتبط جميع المستقبلات، و(3) ارتباط الدواء بالمستقبل لا يبدى تعاوناً. في هذه الحالة:

$$\frac{[E]}{[E_{max}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

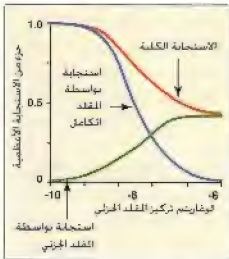
حيث $[E]$ = تأثير الدواء في التركيز $[D]$ ، و $[E_{max}]$ = التأثير الأعظمي للدواء..

5. **المقدرات Agonists:** إذا ارتبط الدواء مع المستقبل وأنتج استجابة حيوية تحاكي استجابة اللجين داخلي المنشأ، فإنه يدعى **بالمقدر**. مثلاً يعتبر الفينيل إيفرين Phenylephrine مقدرًا لمستقبلات α_1 لأنه ينتج تأثيرات تشابه فعل اللجين داخلي المنشأ، الفلوريدين. نتيجة ارتباط الفينيل إيفرين مع مستقبلات ألفا الأدرينية في أغشية العضلات للمساء الوعائية فإنه يحرك أيونات الكالسيوم Ca^{2+} إلى داخل



الشكل 8.2

تأثيرات المعاكسات الدوائية



الشكل 10.2

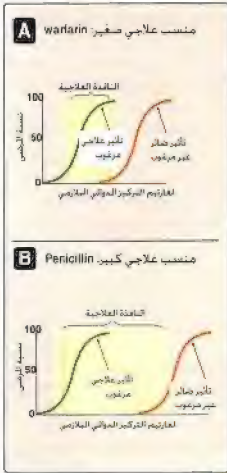
تأثيرات المقلدات الجزئية.

الخلية مؤدياً إلى تقلص خيوطات الأكتين والميوزين. إن تقاصر الخلايا العضلية ينقص من قطر الشريينات مسبباً زيادة مقاومة جريان الدم عبر الأوعية. ولذلك يرتفع ضغط الدم ليحافظ على الجريان الدموي. يوضح هذا الوصف المختصر أن المقلد قد يمتلك العديد من التأثيرات التي يمكن قياسها. بما فيها أفعاله على الجزيئات داخل الخلية، والخلايا والأنسجة والعضوية السليمة. جميع هذه الأفعال ناجمة عن التداخل بين الجزيئة الدوائية وجزيئة المستقبل. بشكل عام، يمتلك المقلد الكامل ألفة قوية لمستقبله ونجاعة جيدة.

6. **المعاكسات Antagonists:** هي أدوية تنقص من أفعال دواء آخر أو لجين داخلي المنشأ. قد تحدث المعاكسة بعدة طرق. تعمل العديد من المعاكسات على الجزيئات الكبيرة للمستقبل المطابق كمقلد. لذلك لا تمتلك فعالية داخلية، فليس لها تأثير يحد ذاتها. ومع ذلك يمكنها الارتباط بالمستقبلات المستهدفة بشراسة لأن لها ألفة عالية. إذا ارتبط كل من المعاكس والمقلد بنفس الموضع على المستقبل فيقال بأنهما متنافسان. مثلاً، يقوم البرازوسين Prazosin، الدواء الخافض للضغط، بمنافسة اللجين الداخلي، النورإبينفرين، على مستقبلات α_1 الأدرينية، منقصة من توتر العضلات للسواء الوعائية ومخفضاً لضغط الدم. إن رسم تأثير المعاكس التنافسي يسبب بشكل وصفي انزياح منحني جرعة-استجابة نحو اليمين. لا تمتلك المعاكسات التنافسية فعالية داخلية. إذا ارتبط المعاكس في غير مواضع ارتباط المقلد فإن التداخل يكون غير تنافسي، أو تافزغياً Allosteric (شكل 8-2). [لاحظ: قد يعمل دواء ما أيضاً كمعاكس كيميائي بارتباطه بدواء آخر وجعله عاملاً. يرتبط البروتامين Protamine شاربديا مع الهيبارين معولاً إياه إلى شكل عاقل ويعاكس تأثيره المضاد للتخثر].

7. **التعاكس الوظيفي:** قد يعمل المعاكس على مستقبل منفصل تماماً، فببدأ بتأثيرات وفريقية معاكسة للمقلد، والمثال الكلاسيكي لذلك هو معاكسة الإينفرين لتقبض القصبات المحرض بالهستامين. يرتبط الهستامين مع مستقبلات H1 الهستامينية في العضلات المساء القصبية مسبباً تقلصاً وتضييقاً في الشجرة القصبية. يعتبر الإينيفرين مقلداً لمستقبلات H2 الأدرينية في العضلات المساء القصبية حيث يسبب ارتخاءً فعالاً فيها. يعرف هذا التعاكس الوظيفي أيضاً بالتعاكس الفيزيولوجي.

8. **المقلدات الجزئية:** تمتلك المقلدات الجزئية نجاعات (نشاطات داخلية) أكبر من العصفور ولكن أقل من المقلد الكامل Full Agonist. حتى لو شغلت جميع المستقبلات، فإن المقلدات الجزئية لا تنتج التأثير الأعظمي Emax كما يحدث بالمقلد الكامل. ولكن قد يمتلك المقلد الجزئي ألفة أكبر أو أقل أو تكافئ ألفة المقلد الكامل. الميزة الوحيدة للمقلدات الجزئية هي أنها قد تعمل تحت شروط ملائمة كمعاكسة للمقلد الكامل. لتعغير ماذا يحدث لـ Emax للمقلد ما بوجود تراكيز متزايدة من مقلد جزئي (الشكل 10-2). عندما يزداد عدد المستقبلات المشغولة بالمقلد الجزئي، فإن التأثير الأعظمي Emax يتناقص حتى يصل لتأثير الأعظمي للمقلد الجزئي. إن قدرة المقلدات الجزئية على العمل كمقلدات ومعاكسات يمكن استثمارها علاجياً. فمثلاً يعتبر Anipiperazone العامل المضاد للذهان اللائعوجي، مقلداً جزئياً انتقائياً لمستقبلات الدوبامين. سوف نترع السبل الدوبامينية المفرطة



الشكل 11.2

النسبة التراكمية للمرضى للمستجيبين
للمستويات العلاجية للدواء

الفعالية للتنبؤ بفعل المظهر الجزيئي، بينما السبل الأقل فعالية قد تتنبه. قد يشرح هذا قدرة Aripiperazole على تحسين عدد من أعراض الفصام مع خطورة صغيرة حدوث التأثيرات خارج الهرمية غير المرغوبة.

٧. علاقات الجرعة الاستجابة الكومومية

ثمة علاقة جرعة-استجابة أخرى هامة هي تأثير مقدار الجرعة على نسبة الجمهرة التي تحدث لديها الاستجابات. تعرف هذه الاستجابات بالكومومية Quantal لأن التأثير بالنسبة لأي شخص إما أن يحدث أو لا يحدث. حتى الاستجابات المتدرجة يمكن أن تعتبر كومومية إذا عين مستوى استجابة متدرجة محدد مسبقاً كنقطة لحدوث الاستجابة أو عدم حدوثها. فمثلاً يمكن تحديد علاقة جرعة-استجابة كومومية عند الأيتنولول Atenolol الخافض لضغط الدم، حيث تعرف الاستجابة الإيجابية بانخفاض ضغط الدم الانبساطي 5 ملم زئبق على الأقل. يعد منحنى الجرعة-الاستجابة الكومومية مفيداً لتحديد الجرعات التي يستجيب عليها معظم الجمهرة.

A. المنسب العلاجي Therapeutic index

المنسب العلاجي لدواء ما هو نسبة الجرعة التي تنتج السمية إلى الجرعة التي تنتج الاستجابة الفعالة أو المرغوبة سريريًا لدى جمهرة من الأفراد:

$$\text{المنسب العلاجي} = \text{TD50} / \text{ED50}$$

البسيط هو TD50 = الجرعة الدوائية التي تنتج تأثيراً سميًا عند نصف السكان، والمقام هو ED50 = الجرعة الدوائية التي تنتج استجابة علاجية أو مرغوبة عند نصف السكان. وبذلك يقاس المنسب العلاجي سلامة (أمان) الدواء، حيث تشير القيم الكبيرة للمنسب العلاجي إلى وجود هامش واسع بين الجرعات الفعالة والجرعات السامة.

B. تحديد المنسب العلاجي

يحدد المنسب العلاجي بقياس تواتر الاستجابة المرغوبة والاستجابة السمية لمختلف جرعات الدواء. وتستخدم اصطلاحاً الجرعات التي تنتج تأثيراً علاجياً وتأثيراً سميًا عند 50% من السكان؛ ويعرف ذلك بـ ED50 و TD50 على التوالي. يحدد المنسب العلاجي عند البشر من خلال التجارب الدوائية والخبرات السريرية التراكمية والتي تكتشف مجالاً من الجرعات العلاجية ومجالاً مختلفاً (وأحياناً متداخلاً) من الجرعات السمية. تملك بعض الأدوية تناسب علاجية ضيقة، ومع ذلك تستعمل لمعالجة أمراض محددة، مثل لقومما هودكين، إلا أن ذلك غير مقبول لمعالجة صداع بسيط مثلاً. يظهر الشكل 11-2 الاستجابات للوارفارين Warfarin مضاد التخثر الفنزوي ذي المنسب العلاجي الضيق، والبنسلين Penicillin مضاد الميكروبات ذي المنسب العلاجي الكبير.

1. الوارفارين (مثال لدواء ذي منسب علاجي صغير): عند زيادة جرعة الوارفارين فإن جزءاً أكبر من المرضى يستجيبون (تكون الاستجابة المرغوبة هنا بزيادة زمن البروثرومبين ضعفين) إلى أن يستجيب جميع المرضى (الشكل 11-2 A). ولكن الجرعات الأعلى من الوارفارين تحدث استجابات سمية، أي درجة عالية من معاكسة التخثر تسبب النزف. لاحظ أنه عندما يكون المنسب العلاجي منخفضاً

فمن المحتمل أن يترافق مجالاً تراكيز الاستجابات الفعالة والسمية، فينظر ف بعض المرضى بينما يحقق مرضى آخرون التناول المرغوب في زمن البروثرومين للضعفين. ولذلك، فإن من المحتمل أن يحدث تنوع في الاستجابة لدى المرضى بدواء ذي منسوب علاجي ضيق، بسبب تشابه التراكيز الفعالة والسمية. إن الأدوية ذات المنسوب العلاجي المنخفض - التي تكون الجرعة فيها مهمة جداً - هي تلك الأدوية التي يؤثر توافرها الحيوي بشكل مهم على التأثيرات العلاجية (ص 7).

2. البنسلين Penicillin: (مثال للدواء ذي المنسوب العلاجي الكبير)، بالنسبة لأدوية مثل البنسلين (الشكل 2-811) بعد إعطاء جرعات مفردة - عشرة أضعاف من الجرعات الدنيا المطلوبة لتحقيق الاستجابة المرغوبة أمراً شائعاً وأمناً. وفي هذه الحالات، لا يؤثر التوافر الحيوي بشكل مهم على التأثيرات العلاجية (ص 7).

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.2. أي من العبارات التالية صحيحة؟

- إذا كان 10 ملغ من الدواء A ينتج نفس الاستجابة التي ينتجها 100 ملغ من الدواء B، فإن الدواء A أكثر نجاعة من الدواء B.
- الدواء الأكثر نجاعة هو الدواء الأكثر فاعلية.
- في اختيار الأدوية، تعتبر الفاعلية أكثر أهمية من النجاعة.
- يزيد المعاكس التنافسي من ED50.
- إن تغير الاستجابة لدواء ما بين أشخاص مختلفين يحدث غالباً بالدواء ذو المنسوب العلاجي الكبير.

2.2. إن التنوع في الحساسية لدى أفراد الجمهرة تجاه الجرعات المتزايدة من الدواء، يحدد أفضل ما يمكن بواحد من التالي:

- النجاعة Efficacy.
- الفاعلية Potency.
- المنسوب العلاجي.
- متحني الجرعة الاستجابة المتدرج.
- متحني الجرعة الإستجابة الكوموي.

3.2. ما الصحيح في وصف الجملة التي تمتلك مستقيلات احتياطية؟

- يحدد عدد المستقيلات الاحتياطية التأثير الأعظمي.
- تحتجز المستقيلات الاحتياطية في العصارة الخلوية.
- ينتج من تدخل وحيد لدواء-مستقبل تفعيل العديد من عناصر الاستجابة الخلوية.
- تكون المستقيلات الاحتياطية ضالة حتى في غياب المقلد.
- ألفة المقلد تجاه المستقيلات الاحتياطية أقل من ألفته نحو المستقيلات غير الاحتياطية.

الجواب الصحيح D: بوجود معاكس تنافسي يتطلب حدوث الاستجابة تراكيز أعلى من الدواء يمكن أن تنوع النجاعة والفاعلية بشكل مستقل. وإن الاستجابة العظمى للمحصلة أكثر أهمية من كمية الدواء اللازمة لاستحصلتها، مثلاً في الخيار A، ليس هناك معلومات عن نجاعة الدواء A، وكل ما يمكن قوله أن الدواء A أكثر فاعلية من الدواء B، إن تنوع الخرائك الفارماكولوجية بين المرضى أكثر أهمية سريرية عندما لا يوجد اختلاف كبير بين الجرعات الفعالة والسمية كما هو الحال في الأدوية التي تدمي منسباً علاجياً صغيراً.

الجواب الصحيح E: يغطي متحني جرعة-استجابة الكوموي معلومات حول الاختلافات في حساسية الأفراد لزيادة جرعة بواء ما.

الجواب الصحيح C: أحد التفسيرات لوجود مستقيلات احتياطية بأن في حادثة ارتباط مفرد-مستقبل يمكن أن تؤدي إلى تنشيط العديد من عناصر الاستجابة الخلوية. لذلك فإن جزءاً صغيراً فقط من المستقيلات الإجمالية يحتاج لأن يكون مرتبطة من أجل إنتاج استجابة خلوية عظيمة.

الفصل II

الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية

3

الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية

1. نظرة عامة



الشكل 1.3
مكونات الجملة العصبية

إن الجملة العصبية الذاتية، مع الجهاز الصماوي، تساعد على تنظيم وتنسيق وتكامل وظائف الجسم. يرسل الجهاز الصماوي إشارات إلى الأنسجة المستهدفة من خلال اختلاف مستويات الهرمونات الجائلة في الدم. وبالمقابل، تملك الجملة العصبية الذاتية تأثيراتها من خلال النقل السريع للنفذات الكهربائية على طول الألياف العصبية التي تنتهي في الخلايا المستهدفة التي تستجيب بدرجة نوعية بإطلاق وسائط عصبية. تدعى الأدوية التي تنفع تأثيرها العلاجي الأولي بمحركات أو تبدل وظائف الجملة العصبية الذاتية بالأدوية الذاتية وستناقش في الفصول الأربعة القادمة. إنها تعمل إما على تثبيء أجزاء من الجملة العصبية الذاتية أو على حصر فعل الأعصاب الذاتية، يلخص هذا الفصل أساسيات فيزيولوجية الجملة العصبية الذاتية ويصف دور النواقل العصبية في تحقيق الاتصال بين العنيدات خارج الخلوية والنقلات الكيميائية داخل الخلية.

II. مدخل إلى الجملة العصبية الذاتية

تقسم الجملة العصبية إلى قسمين تشريحيين: الجهاز العصبي المركزي (CNS) الذي يتألف من الدماغ والحبل الشوكي، والجهاز العصبي المحيطي الذي يتضمن العصبونات المتوضعة خارج الدماغ والحبل الشوكي—أي كل عصب يدخل أو يغادر الجهاز العصبي المركزي (الشكل 1-3). يقسم الجهاز العصبي المحيطي إلى قسم صادر Efferent تقويم عصبوناته بحمل الإشارات من الدماغ والحبل الشوكي إلى الأنسجة المحيطية، وقسم وارد Afferent حيث تجلب عصبوناته المعلومات من المحيط إلى الجهاز العصبي المركزي. تحمل العصبونات الواردة مدخولاً حسياً Sensory يعيد وظيفة القسم الصادر عبر منكمبات قوسية، وهي سبل عصبية تتوسط الفعل الانعكاسي.

A. الأقسام الوظيفية للجملة العصبية

يقسم القسم الصادر من الجهاز العصبي المحيطي أيضاً إلى قسمين وظيفيين رئيسيين آخرين: الجهاز الجسدي والجهاز الذاتي (الشكل 1-3). العصبونات الصادرة الجسدية Somatic تتدخل في الضبط الإرادي لوظائف مثل تقاص العضلات الهيكلية الضروري للحركة، بينما تنظم الجملة العصبية الذاتية اللاإرادية الحاجات اليومية والمتطلبات الحيوية لوظائف الجسم دون مساهمة واعية من العقل. تتألف الجملة



الشكل 23

العصبونات الصادرة للجملة العصبية الذاتية

الذاتية العصبية من عصبونات صادرة تعصب العضلات الملساء في الأحناء والقلب والأوعية والغدد خارجية الإفراز فتضبط بذلك الهضم ونشاط القلب وصبيب الدم والإفرازات الغدية.

B. تشريح الجملة العصبية الذاتية

1. **العصبونات الصادرة:** تحمل الجملة العصبية الذاتية الدفعات العصبية من CNS إلى الأعضاء المستقلة بواسطة تخطيط من العصبونات انصاذرة (الشكل 2-3). تدعى الخلية العصبية الأولى العصبون قبل العقدة ويتوضع جسمها ضمن CNS. تنشأ العصبونات قبل الغدية من جذع الدماغ أو الحبل الشوكي وتجرى اتصالاً مشبكياً في العقد (تتجمع في أجسام الخلية العصبية المتوضعة في الجهاز العصبي المحيطي). تعمل العقد كمحطات بين العصبونات قبل الغدية والخلية العصبية الثانية (العصبون بعد العقدي). يمتلك العصبون بعد العقدي جسم خلية ينشأ من العقدة وهو عموماً غير مغمد بالخلاخين وينتهي في الأعضاء المستقلة مثل العضلات الملساء للأحناء، عضلة القلب والغدد خارجية الإفراز.

2. **العصبونات الواردة:** تعتبر العصبونات (الألياف) الواردة إلى الجملة العصبية الذاتية حامة في التنظيم الانعكاسي لهذه الجملة (مثلاً، باستشعار الضغط في الجيب السباتي وقوس الأهر) وفي نقل الإشارة إلى CNS لتحريض الفرع الصادر لهذه الجملة بالاستجابة (انظر ما يأتي).

3. **العصبونات الودية:** تتسم الجملة العصبية الذاتية الصادرة إلى جملة عصبية ودية ولأودية إضافة إلى جملة عصبية معوية (الشكل 1-3). تنشأ هذه الجمل تشريحياً من الجملة العصبية المركزية وتصدر من منطقتين مختلفتين من الحبل الشوكي. تنشأ العصبونات الودية قبل الغدية من المناطق الصدرية والقلبية للحبل الشوكي وتتشارك على شكل سلسلتين شبيهتين بالحبل من العقد وتسيران بشكل متوازي على كل جانب من الحبل الشوكي. العصبونات قبل الغدية قصيرة بالمقارنة مع العصبونات بعد الغدة. تمتد محاور العصبونات بعد الغدية من هذه العقد نحو الأنسجة التي تعصبها وتنظمها (الفصل 6). [لاحظ: يشبه اللب الكفري عقدة ودية تستقبل أليافاً قبل غدية من الجملة الودية. ويعد امتلاكه لعصبونات فإن لب الكظر يستجيب على تنبيه الناقل العصبي العقدي الأسيتل كولين فيؤثر على الأعضاء الأخرى بإفراز هرمون الإبينفرين (الأدرينالين) إلى الدم مع كميات أقل من التورابينفرين].

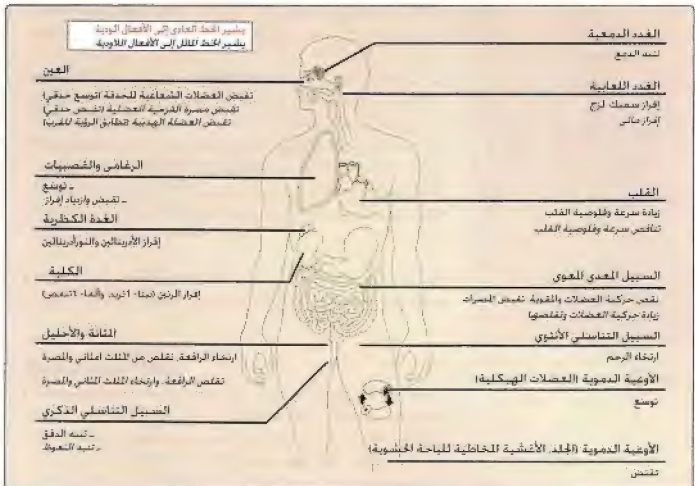
4. **العصبونات اللاودية:** تنشأ العصبونات اللاودية قبل الغدية من التحف (غير الأعصاب التحفية III و VII و IX و X) ومن المنطقة العجزية للحبل الشوكي وتتسايل في عقد قريبة من الأعضاء المستقلة أو فيها. ولذلك، وبخلاف الجملة الودية، فإن الألياف قبل الغدية هنا تكون طويلة والألياف بعد الغدية تكون قصيرة. في معظم الحالات يكون هناك اتصال واحد لواحد بين العصبونات قبل وبعد العقد مما يسمح بحدوث استجابة منفصلة لهذا الجزء.

5. **العصبونات المعوية:** تعتبر الجملة العصبية المعوية القسم الثالث من الجملة العصبية الذاتية وهي عبارة عن مجموعة ألياف تعصب السبيل المعدي المعوي، والبنكرياس والمرارة، وتشكل ما يدعى دماغ الأمعاء، brain of the gut، تعمل هذه الجملة بشكل مستقل عن CNS وتضبط الحركية والإفراز الداخلي والخارجي والدوران المجهرى لسبيل الهضمي، وهي تخضع للتعديل من قبل الجملتين الودية واللاودية

على الرغم من استمرار نشاطها لدرجة ما (مثلا المحافظة على توتر السربير الوعائي)، فإن القسم الودي يمتلك خاصية الصبغ استجابة لتحاللات الشدة (التكرب) مثل الرضخ trauma، والخوف، ونقص سكر الدم، والبرد والتعب.

1. **تأثير تنبيه القسم الودي:** إن تنبيه الودي يزيد من سرعة القلب وضغط الدم ويحرك مخازن الطاقة في الجسم ويزيد من جريان الدم إلى العضلات الفهكية والقلب بينما يحول جريان الدم من الجلد والأعضاء الداخلية. ينتج عن التنبيه الودي توسع الشرايين وانقباض (الشكل 3-3)، ويؤثر أيضا على حركية المعدة والأمعاء ووظيفة المثانة والأعضاء الجنسية.

2. ارتكاس القتال أو الفرار (Fight or flight reaction): تحدث هذه التبدلات في الجسم أثناء الطوارئ وترجع إلى استجابة القتال أو الفرار (الشكل 4-6). تنطلق هذه التفاعلات بسبب تفعيل مباشر للودي في الأعضاء المستقلة وتنبه لب الكظر الذي يطلق الأبينفرين وكمية أقل من النورإبينفرين. تدخل هذه الهرمونات مجرى الدم وتعرض الاستجابات في الأعضاء المستقلة التي تحتوي مستقبلات أدريجية (الشكل 6-6). تعمل الجملة العصبية الودية كجلمة واحدة وغالباً ما تفرغ



الشكل 3.3

فعال الحملة العنصرية الأدوية والودية على الأعضاء المستهدفة



الشكل 4.3

تُثار الأفعال الودية واللاودية بمنبهات مختلفة

(تتلاقى) كجملة تامة، مثلاً أثناء التمرين الشديد أو التفاعل تجاه الخوف (الشكل 4-3). تتدخل هذه الجملة، بالتوزع المنتشر للألياف بعد التعدي، أفعالاً فيزيولوجية كثيرة، ولكنها ليست ضرورية من أجل الحياة.

D. وظيفة الجملة العصبية اللاودية

تحافظ الجملة العصبية اللاودية على وظائف الجسم الضرورية مثل عمليات الهضم وإطراح الفضلات وهي ضرورية للحياة، إنها تعمل عادةً معاكسة وتعديل أفعال الجملة الودية وعموماً تسيطر عليها في حالات 'الراحة والهضم' (rest and digest)، لا تعتبر الجملة اللاودية وحدة وظيفية ولا تفرغ كجملة تامة، وإذا حدث هذا فينتج عن ذلك أعراض شديدة وغير مرغوبة وغير سارة. وبدلاً من ذلك تتعمل الألياف اللاودية على نحو منفصل. وتؤثر الجملة على أعضاء توعية مثل المعدة والعين.

E. دور الجملة العصبية المركزية في ضبط الوظائف الذاتية

على الرغم من أن الجملة العصبية الذاتية هي جملة حركية، فهي تتطلب مدخولاً Input حسيّاً من البيئة المحيطة لتزود بالمعلومات عن حالة الجسم. تزود هذه التغذية الاسترجاعية Feedback بدفعات واردة، تنشأ في الأحشاء والبنى العصبية الأخرى ذاتياً، ثم تفسر إلى المراكز المتكاملة في الجملة العصبية المركزية. التي فيها الوطاء والبصلة (العيل الشوكي) تستجيب هذه المراكز إلى التنبيه بإرسالها دفعات انعكاسية صادرة عبر الجملة العصبية الذاتية. (شكل 5-3).

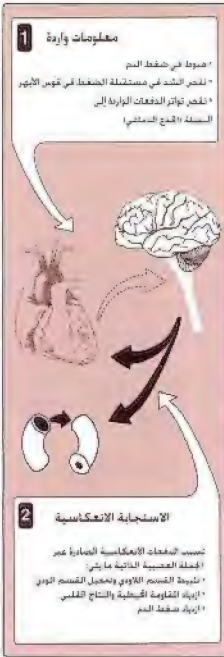
1. **القوس الانعكاسي:** تترجم غالبية الدفعات الواردة إلى استجابات انعكاسية دون تدخل الوعي. يسبب انخفاض في ضغط الدم مثلاً إرسال وضع دفعات من العصبونات الحساسة للضغط (مستقبلات الضغط في القلب والأجوف وقوس الأهر والتجيب المسباتي) إلى المراكز القلبية الوعائية في الدماغ. يحث ذلك على استجابة انعكاسية بزيادة النجاج الودي إلى القلب والأوعية ونقص النجاج اللاودي إلى القلب، وينتج عن ذلك ارتفاع معاوض في ضغط الدم وتسرع في القلب (الشكل 5-3). لاحظ أن القوس الانعكاسية تتألف في كل حالة من ذراع حسي وأرد ذراع من مبادر محرك ومنفصل.

2. **الانفعالات والجملة العصبية الذاتية:** إن التنبيهات التي تستثير الشعور بالانفعال القوي مثل الاستثارة Rage والخوف والسعادة يمكنها أن تعدل من نشاط الجملة العصبية الذاتية.

F. التعصيب بالجملة الذاتية

1. **التعصيب المزودج:** تعصب معظم الأعضاء في الجسم جزئياً الجملة العصبية الذاتية. يبعث المبهم اللاودي سرعة القلب ويقلل الودي العكس. على الرغم من ازدواج التعصيب فإن جملة واحدة عادةً تسيطر على ضبط نشاط العضو. في القلب يبعد العصب المبهم العامل المسيطر في ضبط سرعة القلب. إن هذا التمدد من التماكس في كل لحظة إلى ضبط دقيق من أجل السيطرة على الدوران الدموي.

2. **الأعضاء التي تستقبل تعصباً ودياً فقط:** بعض الأعضاء المستقلة مثل لب الكظر، والكلى، والعضلات النامية للشعر Pilomotor والغدد العرقية تستقبل



الشكل 5.3

قوس انعكاسية لمستقبلات الضغط
تسبب لنقص ضغط الدم.

نصيباً من الجملة الودية فقط، كذلك يكون ضغط الدم بتأثير انفعالية الودية على نحو رئيسي بدون مساهمة من الجملة اللاودية.

G. الجملة العصبية الجسدية Somatic nervous system

تختلف الجملة العصبية الجسدية الصادرة عن الجملة الذاتية في أن عصبوناً محركاً معدداً بالذراعين، ينشأ في الجملة العصبية المركزية، يسير مباشرة إلى العضلات الهيكلية دون توسط العقد، كما لاحظنا سابقاً، فإن الجملة العصبية الجسدية تكون تحت سيطرة إرادية بينما الجملة الذاتية هي جملة لا إرادية.

III. الإشارات الكيميائية بين الخلايا

يعتبر النقل العصبي في الجملة العصبية الذاتية مثلاً عن العملية الأكثر عمومية لنقل الإشارة الكيميائية بين الخلايا، بالإضافة إلى النقل العصبي فإن من أنماط نقل الإشارات الكيميائية إطلاق وسائط موضعية وهرمونات مفرزة.

A. الوسائط الموضعية Local Hormones

تفرز معظم الخلايا في الجسم مواداً كيميائية تؤثر موضعياً على الخلايا في المكان الذي توجد فيه، تتخرب هذه الإشارات الكيميائية بسرعة أو يتم إزالتها، ولذلك لا تدخل الدوران ولا تتوزع في أنحاء الجسم. يعتبر الهيستامين (ص 520) والبروستاغلاندينات (ص 519) أمثلة عن الوسائط الموضعية.

B. الهرمونات Hormones

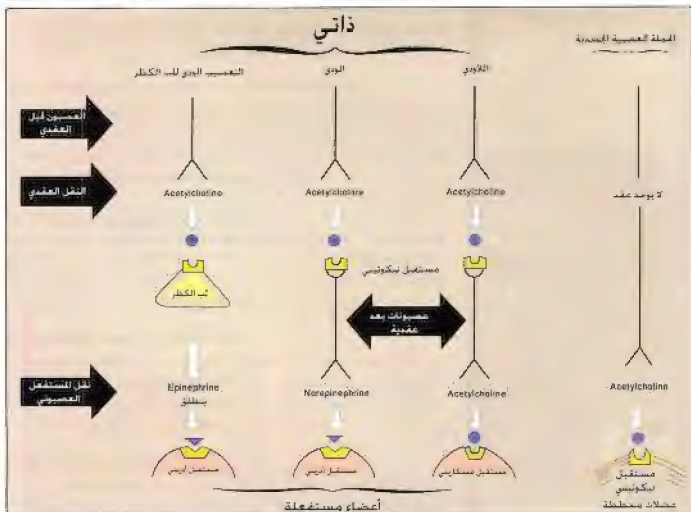
تفرز الخلايا الصماء المتخصصة الهرمونات إلى الدوران الدموي حيث تتوزع في الجسم وتظهر تأثيراتها على الخلايا المستهدفة المنتشرة في مختلف أنحاء الجسم (وصفت الهرمونات في الفصول 23 حتى 26).

C. النواقل العصبية Neurotransmitters

العصبونات هي وحدات تشريحية متميزة، ولا توجد استمرارية بنيوية بين معظمها، يحدث التواصل فيما بين العصبونات، وفيما بين العصبونات والأعضاء المستقلة عبر إطلاق إشارات كيميائية نوعية، تدعى النواقل العصبية، من النهايات العصبية. يتم إطلاق هذه النواقل العصبية عند وصول كمين العمل Action Potential إلى النهاية العصبية مما يؤدي إلى نزع الاستقطاب، يؤدي فتح قنوات الكالسيوم إلى اندماج الحويصلات المشبكية بالغشاء قبل المشبكي وإطلاق محتوياتها. تنتشر النواقل العصبية بسرعة عبر اتصالات المشبكي أو المسافة (المشيك Synapse) بين العصبونات وترتبط بمستقبلات نوعية على الخلية (الهدف) بعد العقدة (الشكل 6-3 والفصل 12).

1. المستقبلات الغشائية: كل النواقل العصبية ومعظم الهرمونات والوسائط الموضعية

محبة للماء بشدة فلا تتدفق عبر الطبقة الشحمية المزدوجة للأغشية البلازمية للخلية المستهدفة، وإنما ترتبط بإشارات مع مستقبلات نوعية على سطح تلك الخلية. المستقبل هو موضع تعرف لمادة ما، يمتلك نوعية في الارتباط ويتصل بعمليات تستثير استجابة. غالبية المستقبلات هي بروتينات وليست بحاجة لأن تكون موضوعة في الأغشية.



الشكل 6.3

ملخص إطلاق النواقل العصبية وأماط للمستقبلات الموجودة ضمن الجملة العصبية الذاتية الجسدية [لاحظ: لا يظهر المحط التمثيلي بأن العقد الأودية قريبة من سطح الأعضاء المستقلة وبأن الألياف بعد العقدية عادة أقصر من الألياف قبل العقدية. على نحو متباين، تكون عقد الجملة الودية قريبة من الحبل الشوكي. والألياف بعد العقدية تكون طويلة سامة بذلك بتفرع كبير لتعصيب أكثر جهاز عضوي واحد. يسمح ذلك للجملة العصبية الودية بأن تفرغ كوحدة واحدة].

2. **أماط النواقل العصبية:** على الرغم من أن أكثر من خمسين جزيء ناقل للإشارة في الجملة العصبية قد تم تحديده تجريبياً، فإن ستة مركبات Norepinephrine (ذو العلاقة الوثيقة بالإبينفرين) و Acetylcholine و Dopamine و Serotonine و Histamine و GABA لها صلة بالأدوية المفيدة علاجياً. ترتبط كل من هذه الإشارات الكيميائية Chemical Signals مع عائلة متعددة من المستقبلات. يعتبر الأسيتيل كولين والتورأينيفرين من الإشارات الكيميائية الرئيسية في الجملة العصبية الذاتية، بينما تعمل العديد من النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية. عند التنبيه العصبي لا تطلق هذه النواقل العصبية فقط بل هناك أيضاً نواقل مساعدة Cotransmitters مثل الأدينوزين غالباً ما تشارك معها وتعدل من عملية النقل.

3. **الأسيتيل كولين:** تقسم الألياف العصبية الذاتية إلى مجموعتين بناءً على الطبيعة الكيميائية للنواقل المتحررة. إذا كان النقل يتوسط الأسيتيل كولين



الشكل 7.3

الآليات الثلاثة لارتباط الناقل العصبي تؤدي إلى التأثير الخلوي

فيدي كولينيأ Cholinergic (الفصلين 4 و 5). يتوسط الأسيتل كولين نقل الدفعات العصبية عبر العقد الذاتية في كل من الجملتين العصبيتين الودية والبلادية وهو ناقل عصبي في لب الكظر. النقل من الأعصاب الذاتية بعد العقدة إلى الأعضاء المستهدفة في الفجوة اللاودية يتضمن أيضاً تحرير الأسيتل الكولين. كذلك النقل في الجملة العصبية الجسمية في مستوى الوصل العصبي العضلي (بين الألياف العصبية والعضلات الإرادية) يكون كولينيأ أيضاً (الشكل 6-3).

b. النورإبينيفرين والإبينيفرين Norepinephrine and Epinephrine: عندما يكون النورإبينيفرين أو الإبينفرين هو الناقل، فيدي الليف بالأدريني (أدرينالين اسم آخر للإبينيفرين). يتوسط النورإبينيفرين نقل الدفعات العصبية في الجملة العصبية الودية من الأعصاب الذاتية بعد العقدة الذاتية إلى الأعضاء المستقلة. نوقشت المستقبلات الأدرينية والنورإبينفرين في الفصلين 6 و 7. يظهر الشكل 6-3 ملخصاً عن النواقل العصبية الحرة وأنماط المستقبلات الموجودة ضمن الجملة العصبية المحيطة. [لاحظ: إن وضع ألياف ودية مثل تلك الألياف المسؤولة عن التعرق تعتبر كولينية، وللتبسيط فهي لم تظهر في الشكل].

IV. جمل المرسل الثانوي في الاستجابة داخل الخلية

ارتباط الإشارات الكيميائية مع المستقبلات يفعل العمليات الأنزيمية ضمن الغشاء الخلوي وينتج عنها استجابة خلوية مثل فسفرة البروتينات داخل الخلية أو تبدلات في نفاذية القنوات الأيونية. يمكن تشبيه الناقل العصبي بإشارة والمستقبل ككاشف لهذه الإشارة ومحث لها. وتقوم جزيئات المرسل الثانوي، التي يتم إنتاجها استجابة لارتباط الناقل العصبي إلى مستقبل، بترجمة الإشارة خارج الخلية إلى استجابة حيث تنتشر أو تتضخم ضمن الخلية. يخدم كل مكون كرابط في التواصل بين التحديثات خارج الخلية والتبدلات الكيميائية داخلها (راجع الفصل 2).

A. المستقبلات الغشائية المؤثرة في نفوذية الأيونات

إن مستقبلات التواصل العصبية هي بروتينات غشائية تمتلك موضعاً للارتباط حيث تتصرف على جزيئات النقل العصبية وتستجيب لها. بعض المستقبلات، مثل المستقبلات بعد المشبكية للعصب أو العضلة، ترتبط مباشرة مع القنوات الأيونية الغشائية. لذلك فإن ارتباط الناقل العصبي يحدث بسرعة (خلال أجزاء من الميلي ثانية) ويؤثر مباشرة على النفوذية الأيونية (الشكل 3-87). [لاحظ: تم مناقشة تأثير الأسيتل كولين على هذه القنوات الأيونية ذات البوابة الكيميائية في الصفحة 27].

B. التنظيم المتعلق بجزيئات المرسل الثانوي

العديد من المستقبلات لا تقتصر مباشرة بالبيانات الشاردية، وإنما يقوم المستقبل بإرسال إشارات عن معرفته على الناقل العصبي عبر سلسلة تفاعلات أولية ينتج عنها استجابة خلوية نوعية. سُميت جزيئات المرسل الثانوي Second Messenger بسبب التداخل ما بين الرسالة الأصلية (الناقل العصبي أو الهرمون) وتأثيرها في الخلية، وتعتبر هذه جزيئات جزءاً من شلال التحديثات التي تترجم ارتباط الناقل

العصبي إلى استجابة خلوية، عادة عبر تدخل البروتين G، تُعد جملة الأدينيل سيكلاز وجملة كالسيوم/فوسفاتيديل إيثوزيتول (شكل 3-7 و C) اثنتين من أكثر المراسيل الثانوية انتشاراً. [لاحظ أن البروتين Gs يتدخل في تفعيل أنزيم الأدينيل سيكلاز، والبروتين Gq هو الوحيده التي تعمل الفسفوليپاز C ليحرر ثنائي أسيل غليسيرول والإينوزيتول ثلاثي الفوسفات (ص 27)].

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

13. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالجملة العصبية اللاودية صحيحة؟

- تستعمل الجملة اللاودية النورإيبينفرين كناقل عصبي.
- تفرغ الجملة اللاودية غالباً كإشارة جملة وظيفية واحدة.
- الجملة اللاودية مسؤولة عن مطابقة الرؤية القريبة، حركة الطعام، والتبول.
- تعتبر الألياف بعد العقدية في الجملة اللاودية طويلة بالمقارنة مع نظيرتها في الجملة الودية.
- تسيطر الجملة اللاودية على إفراز لب الكظر.

الجواب الصحيح - C. تحافظ الجملة اللاودية على وظائف الجسم الأساسية مثل الرؤية وحركة الطعام والتبول. وهي تستعمل الأستيل كولين كناقل عصبي وليس النورإبينفرين. ويتم تفرغها في الألياف مميزة لتفعل على نحو منفصل أن الألياف بعد العقدية اللاودية قصيرة بالمقارنة مع نظيرتها الودية. يكون لب الكظر تحت سيطرة الجملة الودية.

23. أي من التالي يعتبر من ميزات تبيه الجملة اللاودية؟

- انخفاض حركية الأمعاء.
- تثبيط الإفراز القسبي.
- تقلص العضلة المضيئة لمزحية العين (تضيض الحدقة).
- تقلص عضلة المثانة.
- ازدياد سرعة القلب.

الجواب الصحيح - D. الجملة العصبية اللاودية ضرورية في المحافظة على نبضات كالجسم والتخلص من الفضلات. ولذلك، نرى زيادة في الحركية المعوية لزيادة الحركات التمعجية. وارتداء العضلة البولية، فتسبب التبول وزيادة الإفرازات العصبية. أما زيادة سرعة ضربات القلب فهي من وظائف الجملة الودية.

33. أي من التالي يعتبر من مميزات الجملة العصبية الودية؟

- استجابة منفردة للتفعل.
- المستقبلات النيكوتينية والموسكارينية تتواسط الأفعال.
- يتم تواسط التأثيرات بالنورإيبينفرين فقط.
- تسيطر الاستجابات خلال النشاط الفيزيائي، أو عندما يصاب المرء بالخوف.
- أ. تخضع للسيطرة الإرادية.

الجواب الصحيح - D. يتم تفعيل الجملة العصبية الودية بواسطة تنبيهات «القتال أو الطيران» والإحداث تفعل سريع ففئة الجملة لانه يتم تفرغها كوحدة واحدة المستقبلة ألفا وبيتا في التي تفرسنا تأثير الجملة الودية على الأعضاء المستفلة عصبياً. وما أن الجملة الودية هي جزء من الجملة العصبية الذاتية فهي لا تخضع للسيطرة الإرادية للعقل الواعي.

المقلدات الكولينية

Cholinergic agonists

أ. نظرة عامة

تقسم الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية إلى مجموعتين وفقاً لتبعك العصبون الذي يشارك في آلية الفعل، إن الأدوية الكولينية الموصوفة في هذا الفصل والفصل الذي يليه تؤثر على المستقبلات التي تتعلل بالأستيل كولين. وتشمل المجموعة الثانية الأدوية الأدرينية (تمت مناقشتها في الفصل 7 و 8) وتؤثر على المستقبلات التي تنتجها بالنورأبينيفرين أو الأبينيفرين. يؤثر كلاً من الأدوية الكولينية والأدرينية إما بتثبيته أو بحصر المستقبلات العصبية الذاتية يلخص الشكل 1-4 المقلدات الكولينية.

II. العصبون الكوليني The Cholinergic Neuron

إن الألياف قبل العقدية المنتهية في لب الكظر، الذي يعتبر عقداً ذاتية (ودية ولادوية)، والألياف بعد العقدية لتقسم اللاودي، تستعمل الأستيل كولين ACh كناقل عصبي (الشكل 2-4). تتعصب النورونات الكولينية إضافة لذلك عضلات الجملة الجسدية وتلعب دوراً هاماً في الجملة العصبية المركزية. (لاحظ: مرضى داء الزهايمر عصبيون يفقدان كبير في العصبونات الكولينية من النصف الصدغي والقشر الأمامي الداخلي Entorhinal Cortex غالبية الأدوية المتوفرة لمعالجة هذا الداء هي من مثبطات كولينستراز (ص 52)).

A. النقل العصبي في العصبونات الكولينية

يتضمن النقل العصبي في العصبونات الكولينية ست خطوات. تتضمن الخطوات الأربع الأولى: التركيب، النضج، الإطلاق وارتباط الأستيل كولين مع المستقبل، يلي ذلك الخطوة الخامسة بتقويض الناقل العصبي في الفجوة المشبكية (المسافة بين النهايات العصبية والمستقبلات القريبة المتوضعة في الأعصاب أو الأعضاء المستقلة). والخطوة السادسة هي تدوير الكولين (شكل 3-4).

1. تركيب الأستيل كولين: يُنقل الكولين من السائل خارج الخلية إلى ميتوبلازما العصبون الكوليني بتوسط جملة حاملة ممتدة على الطاقة تساعد بنقل الصوديوم، ويمكن أن يُثبط بالندواء هيميكلونيوم Hemicholinium [لاحظ: أن الكولين يمتلك أزوت رباعي ويحمل شحنة إيجابية دائمة ولا يستطيع الانتشار عبر الغشاء]. بعد فتح الكولين الخطوة المحددة للسرعة أثناء تركيب الأستيل كولين. يحفز الكولين أستيل ترانسفيراز (ChAT) تفاعل الكولين مع الأستيل CoA ليشكل الأستيل كولين (وهو إستر) في العصارة الخلوية. يشق الأستيل CoA من المقدرات ويتم إنتاجه في حلقة كريبس وخلال أكسدة الحموض الدسمة.

المقلدات الكولينية

مباشرة الفعل

Acetylcholine
Bethanechol
Carbachol
Cnvimeline
Pilocarpine

غير مباشرة الفعل (عكوسة)

Ambenonium
Demecarium
Donepezil
Edrophonium
Galantamine
Neostigmine
Physostigmine
Pyridostigmine
Rivastigmine
Tacrine

غير مباشرة الفعل (غير عكوسة)

Echothiophate

إعادة تفعل الكولين استيراز

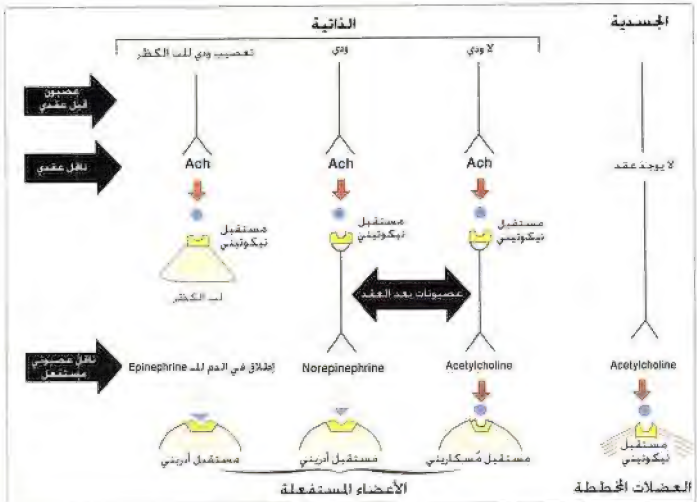
Pralidoxime

الشكل 1.4

ملخص للمقلدات الكولينية

2. **خزن الأسيتيل كولين في الحويصلات:** يدخل الأسيتيل كولين إلى الحويصلات قبل المشبكية بعملية نقل فاعل مقترنة مع دخول البروتونات. تحتوي الحويصلات النافذة على الأسيتيل كولين والأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) والبروتينوغليكان Proteoglycan. [لاحظ: أن ATP يقترح أنه ناقل مساعد يعمل على المستقبلات قبل الوصل البوزينية Purinergic فيبطئ إطلاق الأسيتيل كولين والتورأيبينغرين]. النقل المساعد من العصونات الذاتية هو القاعدة وليس الاستثناء، أي أن معظم الحويصلات المشبكية مستعوي على الناقل العصبي الرئيسي، وهو هنا الأسيتيل كولين، إضافة إلى ناقل مساعد يزيد أو ينقص من تأثير الناقل العصبي الرئيسي.

3. **إطلاق الأسيتيل كولين:** عندما يصل كيون العمل المنتشر بفعل قنوات الصوديوم الحساسية على القولطاج إلى نهاية عصبية فإن قنوات الكالسيوم الحساسية على القولطاج، والموجودة على الغشاء قبل المشبكي، تفتح مسببة ازدياداً في تركيز الكالسيوم داخل الخلية. يعزز ارتفاع كالسيوم داخل الخلية من اندماج الحويصلات المشبكية مع غشاء الخلية وإطلاق محتوياتها في المسافة المشبكية. يمكن حصر هذا الإطلاق بالذيفان الوشيق، وبالمقابل، يسبب سم عنكبوت الأرملة السوداء تقرخ



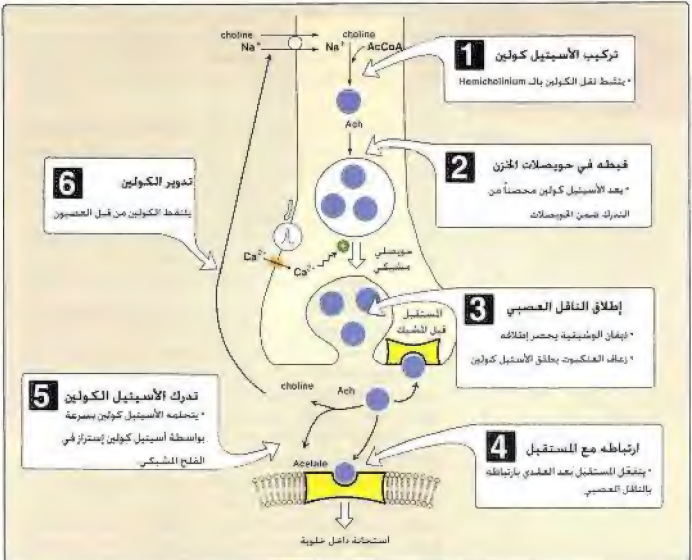
الشكل 2.4

مواقع أفعال المقلدات الكولينية في الجملة العصبية الذاتية والجسدية

جميع الأسيتيل كولين المخزون في الحويصلات المشبكية إلى النجوة المشبكية.

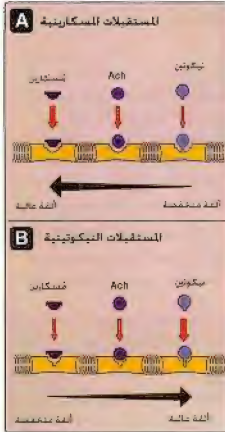
4. **الارتباط مع المستقبل:** يعبر الأسيتيل كولين الملتصق من الحويصلات المشبكية المسافة المشبكية ويرتبط إما مع اثنين من المستقبلات بعد المشبكية على الخلية المستهدفة أو مع المستقبلات قبل المشبكية في الغشاء العصبي الذي أطلق الأسيتيل كولين. تقسم المستقبلات الكولينية بعد المشبك على سطح الأعضاء المستقلة إلى صنفين: موسكارينية ونيكوتينية (الشكل 2-4، ص 46). يؤدي الارتباط مع المستقبل إلى استجابة بيولوجية ضمن الخلية، مثل ابتداء دفعة عصبية في الليت بعد العقدي، أو تفعيل إنزيمات محددة في الخلايا المستقلة بتوسط جزيئات مرسل ثانوي (راجع صفحة 27 وأدناه).

5. **تدرك الأسيتيل كولين:** تنتهي الإشارة في الموضع المستقل ما بعد الموصل بسرعة بسبب انشطار الأسيتيل كولين في الفلج المشبكي بواسطة أسيتيل كولين إستيراز إلى كولين وأسيئات (الشكل 3-4). [لاحظ: أن بوتيريل كولينستيراز سودوكولينستيراز]



الشكل 3.4

تركيب وإطلاق الأسيتيل كولين من العصبون الكولينجي. AcCoA: أسيتيل ثيم الإنزيم A. ACh: الأسيتيل كولين.



الشكل 4.4
أنماط المستقبلات الكولينية

موجود في أنسجته. ولكنه لا يلعب دوراً هاماً في إنهاء تأثير الأسيتيل كولين في المشبك.

6. **عود تدوير الكولين:** قد يعاد التقاط الكولين بواسطة جهاز التقاط العالي الألفة المقترن مع الصوديوم، والذي يعيد الجزيء إلى العصبون، حيث يُؤسَل إلى أسيتيل كولين. ويخزن إلى أن يحرق بواسطة كموث العمل تال.

III. المستقبلات الكولينية

ثمة عائلتان من المستقبلات الكولينية، مسكارينية ونيكوتينية، ويمكن تمييزهما عن بعضهما البعض على أساس اختلاف ألفتهما للعوامل المحاكية لفعل الأسيتيل كولين (الأدوية المحاكية لكولين، أو مقدرات اللاووي).

A. المستقبلات المسكارينية

إلى جانب قدرة هذه المستقبلات على الارتباط مع الأسيتيل كولين، فإنها تتعرف أيضاً على المسكارين Muscarine، وهو قلواني موجود في بعض فطور المشروم السامة، إلا أنها تبدي ألفة ضعيفة تجاه النيكوتين (الشكل 4-4A). لقد ميزت دراسات الارتباط والمثبطات النوعية بالإضافة إلى خصائص cDNA، خمسة أصناف فرعية من المستقبلات المسكارينية: M1، M2، M3، M4، M5. وبما أن الأصناف الخمسة تم التعرف عليها بواسطة الاستنساخ الخلوي إلا أن M1 و M3 و M5 فقط هي التي تملك صفة وظيفية.

1. **توضع المستقبلات المسكارينية:** تتواجد هذه المستقبلات في عقد الجبهة العصبية الذاتية وفي الأعضاء المستعملة الذاتية، مثل القلب، والعضلات الملساء والدماغ والغدد خارجية الإفراز (الشكل 3-3، ص 37). على الرغم من أن النمطيات الخمسة تتواجد في العصبونات، فإن مستقبلات M1 توجد أيضاً في الخلايا الجدارية العديدة، ومستقبلات M2 في الخلايا القلبية والعضلات الملساء، ومستقبلات M3 في المئات والغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء. [لاحظ: أن الأدوية ذات الأفعال المسكارينية تفصل تنبيه المستقبلات المسكارينية في هذه الأنسجة، ولكن التركيز العالي قد يظهر بعض النشاط الفعالية على المستقبلات النيكوتينية].

2. **آليات تنبغ (نقل) إشارة الأسيتيل كولين:** ثمة عدد من الآليات الجزيئية المختلفة التي تنقل الإشارة المولدة عن إشغال الأسيتيل كولين للمستقبل، فمثلاً عندما تتصلب مستقبلات M1 و M3 يخضع المستقبل لتبدلات شكلية ويتداخل مع البروتين Gq الذي يقبل بدوره الفوسفوليبياز C، فيؤدي ذلك لإمهاء الفسفوليبيزيتول 4-β ثنائي الفسفات P2- (تتشكل ثنائي أسيل غليسرول (DAG) والايونوليتول 1،4-β ثنائي الفسفات IP3)، الذي يسبب ازدياد أيونات الكالسيوم Ca^{2+} داخل الخلية (شكل 7-8، ص 41). يمكن للمهابطة أن تتصلب لتعمل أو تثبط الإنزيمات أو تسبب فرط الاستقطاب أو الإفراز أو التقلص. أما تفعيل M2 على العضلة القلبية فيفعل البروتين Gq الذي يثبط الأدينيل سيكلاز ويزيد ناقلية شوارد البوتاسيوم (شكل 7-3، ص 41) التي يستجيب لها القلب بالتباطؤ وضعف قوة التقلص. تتداخل هذه المهابطة Cation بعد ذلك وتثبط أو تثبط الإنزيمات أو تسبب فرط استقطاب أو إفراز أو تقلص. أما تفعيل التميح M2 في العضلة القلبية فيثبط البروتين Gq الذي يثبط الأدينيل الحلقي فيزيد من ناقلية أيونات البوتاسيوم K^{+} (راجع ص 41، الشكل 7-3، B)، حيث تتظاهر الاستجابة القلبية بنقص سرعة النبض ونقص قوة التقلص.

3. **المقلدات والعاكسات المسكارينية:** تجري المحاولات الآن لتطوير مقلدات وعاكسات مسكارينية موجهة نحو نيماتات محددة من المستقبلات، فمثلاً *Pirenzepine*، الدواء المضاد للكولين ثلاثي الجلفات، يمتلك انتقائية كبيرة كمثبط المستقبلات المسكارينية M1 الموجودة في مخاطية المعدة مثلاً، ولا تسبب الأعراض العلاجية منه الكثير من التأثيرات الجانبية المشاهدة بالأدوية غير النوعية لمثبط المستقبل، ولكنه قد يسبب تسرعاً قلبياً انعكاسياً بالتسريع السريع نتيجة حصاره لمستقبلات M2 الموجودة في القلب، ولذلك فإن فائدته كدليل تثبطات مضخة البروتون في معالجة القرحات المعوية والعجيزة محل تساؤل. يعتبر الداريفيناسين *Darifenacin* عاكساً تنافسياً لمستقبل المسكارين مع ألفة لمستقبل M3 أكثر من بقية المستقبلات المسكارينية. يستعمل هذا الدواء في معالجة فرط نشاط المثانة. [لاحظ: لا يوجد في الوقت الحاضر عوامل سريرية تتداخل على نحو مفرد مع مستقبلات M4 و M5].

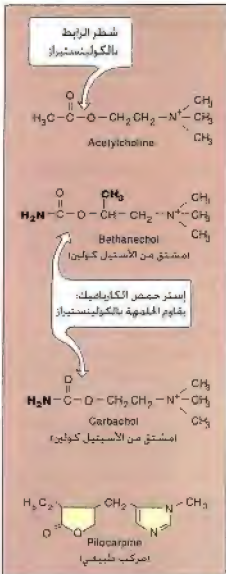
4. **المستقبلات النيكوتينية:** إن هذه المستقبلات إضافة لارتباطها مع الأسيتيل كولين فهي أيضاً تتعرف على النيكوتين، وتبدي ألفة ضعيفة نحو المسكارين (شكل B4-4)، يتألف المستقبل النيكوتيني من خمس وحدات، ويعمل كقناة مرتبطة بالليجانين (راجع شكل A7-3)، إن ارتباط جزيئين من الأسيتيل كولين يحرض على حدوث تبدلات شكلية تسبب بدورها بدخول أيونات الصوديوم وينتج منه نزح الاستقطاب في الخلية المستقلة. يبنه النيكوتين (أو الأسيتيل كولين) على نحو أولي هذا المستقبل ثم يحصره. تتوضع المستقبلات النيكوتينية في الجملة العصبية المركزية ولب الكظر والعقد الذاتية والموصل العصبي العضلي. المستقبلات النيكوتينية المتوضعة في الموصل العصبي العضلي ترمز أحياناً بـ Nm والأخرى على أنها Nn (عقدية). تختلف المستقبلات النيكوتينية التي في العقد الذاتية عن تلك التي في الموصل العصبي العضلي، فمثلاً تحصر المستقبلات العقدية انتقائياً بالهيكساميثونيوم *Hexamethonium* بينما تحصر المستقبلات في الموصل العصبي العضلي انتقائياً بالتوبوكورارين *Tubocurarine*.

١٧. مقلدات الكولين مباشرة الفعل

تحاكي مقلدات الكولين (محاكيات اللاودي) تأثيرات الأسيتيل كولين بالارتباط مباشرة مع مستقبلات الكولين، يمكن تصنيفها إلى مجموعتين: إسترات الكولين، وتتضمن الأميسيل كولين والإسترات الصناعية للكولين كالكاربايكل *Carbachol* وبيتانينكول *Bethanechol*، وتتضمن المجموعة الثانية قنويات طبيعية كالپيلوكاربين *Pilocarpine* (الشكل 5-4)، تمتلك جميع الأدوية الكولينية ذات الفعل المباشر فترات تأثير أطول من الأسيتيل كولين. ترتبط بعض الأدوية الجديدة علاجياً (*Bethanechol* و *Pilocarpine*) على نحو مفضل مع مستقبلات المسكارين وتدعى أحياناً عوامل مسكارينية. [لاحظ: أن المستقبلات المسكارينية تتوضع بشكل رئيسي وليس حصري في الموصل العصبي المستعمل للجملة العصبية اللاودية]. أما مجموعة مقلدات الكولين مباشرة الفعل تبدي نوعية قليلة في أفعالها مما يحدد من فائدتها السريرية.

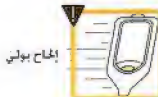
A. الأسيتيل كولين

Acetylcholine هو مركب أمونيوم دياي لا يستطيع النفوذ عبر الأغشية. على الرغم من أنه ناقل عصبي على مستوى الأعصاب اللاودية والجسمية بالإضافة للعقد، فإنه غير هام من الناحية العلاجية بسبب تعدد تأثيراته وبمطله السريع بأنزيمات الكولين إستيراز، يمتلك الأسيتيل كولين فعالية مسكارينية ونيكوتينية، وتشمل أفعاله ما يلي:



الشكل 5.4

مقارنة بين بى بعض المقلدات الكولينية



1. **ينقص من سرعة القلب ومن نتاجه:** أفعال الأسيتيل كولين على القلب تحاكي تأثيرات تشبه المبهمة، فمثلاً يؤدي حقن الأسيتيل كولين وريدياً إلى بطء عابر في سرعة القلب وحجم الضربة نتيجة إنقاص سرعة إطلاق العقدة الجيبية الأذينية. [لاحظ: أنه يجب تذكر أن نشاط المبهمة الطبيعي ينظم القلب عن طريق إطلاق الأسيتيل كولين من العقدة الجيبية الأذينية].

2. **ينقص ضغط الدم:** بسبب حقن الأسيتيل كولين توسعاً وعائياً وانخفاضاً في ضغط الدم من خلال آلية غير مباشرة. يفعل الأسيتيل كولين المستقبلات M3 الموجودة في الخلايا البطانية التي تغطى العضلات الملساء للأوعية الدموية، ويؤدي ذلك إلى إنتاج أكسيد النيتريك من الأرجينين. [لاحظ: أن أكسيد النيتريك يعرف أيضاً بالعامل المريح المشتق من البطانة (EDRF)] (راجع صفحة 341). ثم ينتشر أكسيد النيتريك إلى الخلايا العضلية الملساء الوعائية لينشط إنتاج كيناز البروتين G مؤدياً إلى فرط استقطاب وارتخاء العضلات الملساء. وبغالب العوامل الكولينية المتداولة، فإن المستقبلات الوعائية ليس لها أي وظيفة لأن الأسيتيل كولين لا يتحرر حلقياً في الدم بأي كمية مهمة. يحصر الأتروبين هذه المستقبلات المسكارينية ويمنع الأسيتيل كولين من إحداث توسع وعائلي.

3. **أفعال أخرى:** في السبيل المعدي المعوي، يزيد الأسيتيل كولين من إفراز اللعاب ويثبته الإفرازات والحركات المعوية، ويعزز أيضاً الإفرازات القصبية. في السبيل البولي التناسلي يزيد توتر العضلة المقلصة للثانة. وفي العين تقلص العضلة الهدبية للرؤية القريبة، وتقلص العدقة بشكل واضح. وخلال الجراحات العينية يقطر محلول الأسيتيل كولين 1% في الغرفة الأمامية للعين فتتقلص العدقة.

B. بيتانيكول Bethanechol

يشبه بيتانيكول الأسيتيل كولين حيث تحمل الكريامات محل الأستيات ويؤمّن الكولين (شكل 5.4). فهو لا يتحلّمه إنزيمات كولينستراز (بسبب إضافة مجموعة حمض الكربون)، إلا أنه يتعلّل بالحملة بأنواع أخرى من الإستيراز. كما تنقصه الأفعال النيكوتينية (بسبب إضافة زمرة الميثيل) ولكنه ذو نشاط موسكارييني قوي. تطلّ أفعاله الرئيسية العضلات الملساء للثانة والسبيل الهضمي، وله مدة فعل بحوالي الساعة.

1. **أفعاله:** يثبته البيتانيكول المستقبلات المسكارينية مباشرة مسبباً ازدياد حركية ومشوية الأمعاء. ويثبته أيضاً العضلة المقلصة للثانة بينما يرخي المثث المثاني والمصرة المثانية مسبباً التبول.

2. **التعليقات العلاجية:** في المعالجة البولية، يستعمل البيتانيكول لتثبيته المثانة الرخوة خاصة بعد الولادة وبعد العمل الجراحي وفي احتباس البول اللانسدادية. كما يمكن استخدامه لمعالجة الارتخاء العضلي العصبي المنشأ والكولون العرطل.

الشكل 6.4

بعض التأثيرات العائرة للأدوية الكولينية.

3. **التأثيرات الضائرة:** يسبب البيثلانيكول تأثيرات التنبية الكولينية المعمم (شكل 4-8)، وتتضمن: التعرق، الإسهال، القيء، هبوط ضغط الدم، الغثيان، الألم البطني، الإسهال، وتشنج القصبات.

C. الكاربياكول Carbachol (كارياميل كولين)

يمتلك الكاربياكول أفعالاً مسكارينية ونيكوتينية (وهو يعوز زمرة ميتيل الموجودة في البيثلانيكول، انظر الشكل 5.4). وكالبيثلانيكول فإن الكاربياكول هو إستر حمض الكارباميك وركيزة ضعيفة للكولينيسيتراز (راجع الشكل 5.4) ويتحول حيويًا بتوسط إستيراز أخرى ولكن بسرعة أبطأ. يدمم تأثير الإعطاء المفرد للكاربياكول حوالي الساعة.

1. **أفعال الكاربياكول:** يمتلك تأثيرات عميقة على كل من الجملة القلبية الوعائية والجملة العدية العوية بسبب نشاطه المنه للعد، فقد ينه بالبدء ومن ثم يثبط، هاتين الجملتين، قد يسبب إطلاق الأيبينفرين من لب الكظر بفعله التيكوتيني، وبتعطيره في العين يحاكي تأثيرات الأسثيل كولين مسبباً تقيض الحدقة وتشنج المطابقة الذي يحدث فيه تقلص مستمر للعضلات الهدبية في العين.

2. **استعمالاته العلاجية:** يعتبر الكاربياكول نادر الاستعمال علاجياً بسبب فاعليته العالية وعدم انتقائيته للمستقبلات وطول فترة فعله نسبياً، فيما عدا استعماله كمقيض للحدقة لمعالجة الزرق حيث يسبب تقلص الحدقة ونقص ضغط باطن العين.

3. **التأثيرات الضائرة:** تعتبر التأثيرات الضائرة قليلة أو غائبة عندما يستعمل بجرعات عينية بسبب انعدام نفوذيته الجهازية (كأمين رباعي).

D. البيلوكارابين Pilocarpine

هو قولاني ثالثي الأمين وهو ثابت تجاه الحلمة بالكولينيسيتراز (الشكل 5.4). يعد البيلوكارابين أقل فاعلية بالمقارنة مع الأسثيل كولين ومشتقاته ولكنه غير مشحون وسيعبر إلى الجملة العصبية المركزية بجرعاته العلاجية. يمتلك البيلوكارابين فاعلية مسكارينية ويستعمل على نحو رئيسي في طب العين.

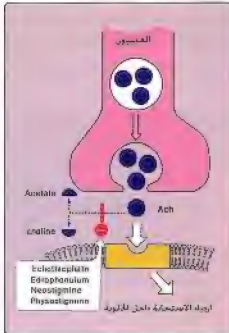
1. **الأفعال:** يسبب تطبيق البيلوكارابين على قرنية العين تقيض سريعاً وتقلص العضلة الهدبية، تخضع العين لتقيض الحدقة وتشنج المطابقة، حيث تكون الرؤية ثابتة لمسافة معينة مما يجعل التركيز البؤري غير ممكن (الشكل 7-4). [لاحظ تأثيرات الأتروبين المعاكسة كمحصّر مسكاريني على العين (راجع صفحة 47)]. يعد البيلوكارابين أحد أقوى منبهات الإفرازات مثل التعرق، الدمع، واللعاب، ولكنه استعماله لتوليد هذه التأثيرات محدود بسبب نقص انتقائيته. إلا أنه يفيد في تعزيز الإلعاب عند المصابين بجفاف الفم الناتج عن إشعاع الرأس والعنق. تعالج عادة متلازمة جوعر عن التي تتميز بجفاف الفم وتقلص الدمع بحبوب البيلوكارابين و Gvimeline وهو دواء كوليني رجي ولكنه أيضاً غير نوعي.

2. **استعماله العلاجي في الزرق:** يعتبر البيلوكارابين الدواء المختار في خفض ضغط باطن العين في الحالات الإسعافية للزرق المثلق المزوية والمفتوح الزوية. إنه فعال بنسبة في فتح الشبكة التريبقية حول فتاة شليم مسبباً هبوطاً ثباتاً في ضغط باطن العين نتيجة ازدياد نزح الخلط المائي. يستمر هذا الفعل حتى 8 ساعات



الشكل 7.4

أفعال البيلوكارابين والأتروبين على القرنية والعضلة الهدبية للعين



الشكل 8.4

آلية الفعل للملحقات الكولينية غير المباشرة (العكوسة)

ويمكن تكرار الإعطاء. الإيكوثيوفات Echthiophate، وهو فسفوري عضوي، يثبط الكولينستيراز وله نفس التأثيرات ولكن لمدة أطول. [لاحظ أن مثبطات الأنهيدراز الكربوني كالأستيازولاميد Acetazolamide والأيبينيفرين ومحصّر بيتا الأدريني التيمول Timolol تعتبر فعالة في المعالجة المزمنة للزرق، ولكنها لا تستعمل إسعافياً في خفض ضغط باطن العين].

3. **التأثيرات الضائرة:** يدخل البيوكاربين إلى الدماغ ويسبب اضطرابات عصبية مركزية وينبه التمرق والإمباب على نحو غزير.

V. مضادات الكولينستيراز (العكوسة) Anticholinesterases (Reversible)

الكولينستيراز هو إنزيم يشطر على نحو نوعي الأسيتيل كولين إلى الأسيتات والكولين. وبالتالي فهو ينهي فعل الأسيتيل كولين. يتوضع في النهايتين العصبيتين قبل وبعد التشبك، حيث يرتبط بالفشاء. لمثبطات الكولينستيراز فعل كوليستي غير مباشر عن طريق إهالة عمر الأسيتيل كولين المنتج داخلياً من النهايات العصبية الكولينية وينتج عن ذلك تراكمه في المسافة المشبكية الكولينية (شكل 8-4). تحرض هذه الأدوية الاستجابة على مستوى جميع المستقبلات الكولينية في الجسم، بما فيها المسكارينية والنيكوتينية في الجملة العصبية المركزية بالإضافة إلى العضلات العصبية في العضلات والدماغ.

A. فيزوستغمين Physostigmine

الفيزوستغمين هو إستر لحمض الكارباميك النيتروجيني ويتواجد في النباتات وهو أمين ثالثي. وهو مركبة للأستيل كولينستيراز، ويشكل معه مركب كربومات فيصبح عاملاً على نحو عكوس. ينتج عن ذلك تقوية الفعالية الكولينية في الجسم.

1. **أفعاله:** يمتلك الفيزوستغمين مجالاً واسعاً من التأثيرات نتيجة أفعاله، ولا تنبيه فقط المواضع الموسكارينية والنيكوتينية في الجملة العصبية الذاتية بل أيضاً المستقبلات النيكوتينية في الموصل العصبي العضلي. فترة فعله حوالي ساعتين إلى أربع. ويعتبر عاملاً متوسط مدى التأثير. يستطيع الفيزوستغمين الدخول إلى الجملة العصبية المركزية وتنبه المواضع الكولينية.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يزيد حركية الأمعاء والمثانة عند إصابة أي منهما بالاسترخاء (الشكل 8-4). وينتج عن تطبيقه على العين تدفق حديقي وتشجع المطابقة، بالإضافة لخفض ضغط باطن العين. يستعمل لمعالجة الزرق، إلا أن البيوكاربين أكثر فعالية منه. يستعمل الفيزوستغمين أيضاً في معالجة الجرعات المفرطة من مضادات الكولين كالأتروبين، والفيثوبازينات ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

3. **التأثيرات الضائرة:** يسبب الفيزوستغمين بجرعاته العالية اختلاجات. قد يحدث أيضاً ببطء قلبي وانخفاض نتاج القلب. إن تثبيط الكولينستيراز في الموصل العصبي العضلي الهيكلي يسبب تراكم الأسيتيل كولين وينتج عنه في النهاية شلل في العضلات الهيكلية. ولكن هذه التأثيرات نادرة الملاحظة بالجرعات العلاجية.

B. نيوستغمين Neostigmine

هو دواء تركيبى وهو أيضاً أسستر لحمض الأكراميك، يثبت على نحو عكوس الكولينستيراز على نحو شبيه بالفيزوستغمين. يمتلك النيوستغمين أروناً رباعياً مما يجعله أكثر قطبية من الفيزوستغمين وبالتالي لا يستطيع دخول الجلفة العصبية المركزية. تعتبر تأثيراته على العضلات الهيكلية أكثر من الفيزوستغمين ويستطيع أن ينيه القلوصية قبل حدوث الشلل، يمتلك النيوستغمين فترة تأثير معتدلة ما بين 30 دقيقة إلى الساعتين، يستعمل لتثبية المثانة والسبيل الهضمي ويستعمل أيضاً كدرياق Antidote للتوبيوكورارين والعوامل الأخرى المحصرة للتأشبية العصبية العضلية (راجع صفحة 60)، يستعمل النيوستغمين في المعالجة العرضية للوهن العضلي الوبيل (مرض مناعى ذاتى ناتج عن وجود أعداد لمستقبل التيكوتين في الوصلات العصبية العضلية، وتسبب هذه الأعداد تقييض المستقبلات التيكوتينية وبالتالي يبقى عدد قليل من المستقبلات للتداخل مع الناقل العصبي). تنتج التأثيرات الضائرة للنيوستغمين عن التثبية الكولينيرى المعمم مثل الإلحاح والقيء وتقص ضغط الدم والغثيان والألم البطني والإسهال والتشنج قصبي. لا يسبب النيوستغمين تأثيرات ضائرة للجلفة العصبية المركزية ولا يستعمل لمعكسة السمية الناتجة عن العوامل المضادة للمسكارين مركزية الفعل كالأثروبين.



الشكل 9.4
بعض أفعال Physostigmine

C. بيريدوستغمين وأمبينونيوم Pyridostigmine and ambenonium

هما من منبهات الكولينستيراز يستعملان في المعالجة الزمنة للوهن العضلي الوبيل، وتعد فترات فعلها (ثلاث إلى ست ساعات وأربع إلى ثماني ساعات على التوالي) أطول من النيوستغمين، ولكن تأثيراتهما الضائرة مشابهة له.

D. ديميكاريوم Demecarium

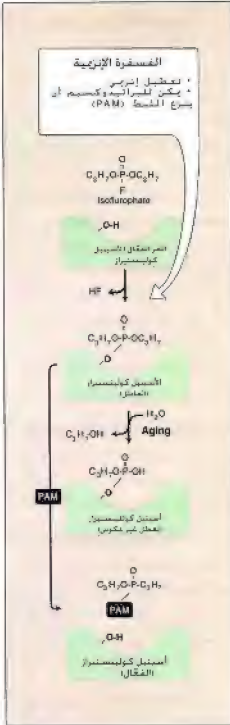
منبه للكلولينستيراز يستعمل في معالجة الزرق مفتوح الزاوية المزمن (بشكل رئيسى عند المرضى المعدين على الأدوية الأخرى)، وفي الزرق مغلق الزاوية بعد استئصال القرنية، وفي تشخيص وعلاج الحول الداخلى التيكفى accommodative esotropia. هذا الدواء هو أمين رباعى يشبه النيوستغمين من حيث البنية وآلية الفعل والتأثيرات الجانبية.

E. إيدروفونيوم Edrophonium

أفعاله شبيهة بالنيوستغمين عدا أنه أسرع امتصاصاً وفترة فعله أقصر: 10-20 دقيقة (دواء قصير الأمد نموذجي). إنه أمين رباعي يستعمل في تشخيص الزمن العضلي الوبيل. يؤدي حقن الإيدروفونيوم وريدياً لازدياد سريع في القوة العضلية. يجب الحذر في إعطائه لأن الجرعة المفرطة قد تحرض أزمة كولينية، ويتغير الأثروبين هو الدرياق.

F. Tacrine, donepezil, rivastigmine and galantamine

مرضى داء ألزهايمر مصابون بموز في العصبيونات الكولينيرى في الجلفة العصبية المركزية. بناء على ذلك تم تطوير مضادات كولينستيراز كعلاجات محتملة لفقدان الوظائف الاستعرافية. كان التاكرين Tacrine المركب المتوافر الأول، ولكنه استبدل



بمركبات أخرى بسبب سميتها الكبدية، على الرغم من قدرة الدونيبيزيل Donepezil والريفاستمين والغالاتامين على تأخير ترقى المرض، ولكن لا يوجد ما يوقف هذا الترقى. وتعتبر الضائقة الهضمية التأثير الضائر الرئيسي للدواء.

VI. مضادات الكولينستيراز (غير العكوسة)

تملك عدد من مركبات الفسفور العضوية القدرة على الارتباط تكافئياً مع الكولينستيراز، وينتج عن ذلك ازدياد طويل الأمد في الأسيتيل كولين في جميع المواقع التي تملكه، تعتبر العديد من هذه الأدوية ذات سمية شديدة وقد تم تطويرها عسكرياً كموامل عصبية. تستخدم العوامل المشابهة مثل الباراثيون Parathion كمبيد حشري.

A. إيكوثيوفات Echothiophate

1. **آلية الفعل:** هو مركب فوسفوري عضوي يرتبط تكافئياً بواسطة مجموعة الفوسفات مع Serine-OH على الموقع الفعال للكولينستيراز (الشكل 10-4). حالما يحدث ذلك، يتعطل الإنزيم على نحو دائم، وتتطلب استعادة إنزيم الكولينستيراز تركيب جزيئات إنزيمية جديدة. وبعد التعديل التكافؤى للكولينستيراز يحرر الإنزيم الفسفر أحد مجموعاته الإيثيلية نيطة (الشكل 10-4). إن فقد مجموعة الألكيل Alkyl يسمى الشيخوخة Aging ويمنع المنشطات الكيميائية Chemical Reactivators مثل البرازيدوكسيم Pralidoxime من فسخ الرابطة بين الدواء المتبقي والإنزيم.

2. **الأفعال:** تتضمن تنبيهاً كولنياً معمماً، وشلل الوظيفية الحركية (مسبباً صعوبات تنفسية) واختلاجات، كما يسبب الدواء قضيضاً حقيقياً شديداً وبذلك وجد له استعمال علاجي. أما الأتروبين فيعاكس بجرعاته العالية العديد من التأثيرات المسكارينية والمركزية للإيكوثيوفات.

3. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل محلوله العيني مباشرة في العين في معالجة المزملة للزرق مفتوح الزاوية. قد تدوم تأثيراته لمدة أسبوع بعد الجرعة المفردة. الإيكوثيوفات ليس الخيار الأول في معالجة الزرق، وإضافة إلى تأثيراته الجانبية الأخرى فإن الخطر المهم لتحدث الساد يحدد من استعماله.

4. **عود تفعيل الكولينستيراز:** يستطيع البرازيدوكسيم Pralidoxime إعادة تفعيل الأسيتيل كولينستيراز المثبط، ولكنه غير قادر على الفسوف إلى الجملة العصبية المركزية. يسمح وجود مجموعة مشحونة بالوصول إلى الممر الصاعدي Anionic site للإنزيم، حيث يزيل مجموعة الفوسفات من الفوسفات العضوية ويعيد توليد الإنزيم. إذا أعطي البرازيدوكسيم قبل شيخوخة Aging الإنزيم المؤكسد Alkylated فإنه يستطيع أن يعاكس تأثيرات الإيكوثيوفات بما عدا العصبية المركزية منها. يعتبر البرازيدوكسيم أقل فاعلية مع العوامل العصبية الجديدة التي تسبب شيخوخة المركب الإنزيمي خلال ثوان. كما أن البرازيدوكسيم مثبط ضعيف للأسيتيل كولين استيراز ويمكن أن يسبب بجرعات عالية تأثيرات جانبية مماثلة لما تسببه المثبطات الأخرى لهذا الإنزيم (الشكلان 6-4 و 9-4).

يقدم الشكل 11-4 ملخصاً عن أفعال بعض الأدوية المقلدة للكولين.

الدواء	الاستعمالات العلاجية
Acetylcholine	ليتنس لها استعمالات
Bethanechol	معالجة الاحتباس البولي
Carbachol	تقضي حدة في أثناء إخراجة العينية تتفص عند تطبيقها موضعياً من ضغط باطن العين في الزرق مفتوح أو مغلقة الزاوية لا سيما عند المرضف البين يتطور لديهم عمل نعم الميولوكارين
Pilocarpine	يتفص ضغط باطن العين في الزرق مفتوح وسبق الراوية
Physostigmine	يزيد حركية الأمعاء والسانة يتفص ضغط باطن العين في الزرق يعاكس التأثيرات القلبية والعصبية المركزية عصابات الاكتئاب الثلاثية الحلقات يعاكس تأثيرات الأتروبين العصبية المركزية
Neostigmine	يقضي في بدء البطين بعد العمليات ومن الاحتباس البولي يعالج الوهن العضلي البولي هو دواء للتوبوكورارين
Edrophonium	يستعمل لتشخيص الوهن العضلي البولي هو دواء للتوبوكورارين
Donepezil Galantamine Rivastigmine	على الرغم من أن قائمة مشتقات الكولين يستنز هذه معتدلة فإنها تبقى الخط الأول في معالجة داء الزهايمر لا يوجد دليل ملائم على أن استخدامها يخفف من كلفة الرعاية الصحية أو يطيل الوقت قبل الاستشفاء عندما تصبح شدة المرض متوسطة إلى شديدة فهناك أحياناً السعرات إلى العلاج وهو معاكس N-ميثيل-D-أسبارتات
Echothiophate	يعالج الزرق المفتوح الراوية

ترتبط هذه الأدوية نحو مغنيل بالمستقبلات
الساكارينية. تعمل بعض الأدوية على نحو
معاشر أو لا معاشر على كل من المستقبلات
الساكارينية والنيكوتينية.

تعد هذه الأدوية غير مشحونة
لأنها الأيون يمكنها النفوذ إلى
الحمة العصبية المركزية

مدة فعل طويلة
(2-4 ساعات)

مدة فعل قصيرة
(10-20 دقيقة)

داء الزهايمر

مدة فعل طويلة
(أسبوع واحد)

الشكل 11.4
ملخص لأفعال بعض المشتقات الكولينية

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.4. يصاحب مريض مصاب بتوذية زرق حادة بالبيلوكاربين، السبب الرئيسي لاعتبار البيلوكاربين سعالاً في هذه الحالة هو:
- A. قدرته على إنهاء الكولينستراز.
 - B. افتقارته للمستقبلات النيكوتينية.
 - C. قدرته على تثبيط الإفرازات مثل الدمع واللعاب والتعرق.
 - D. قدرته على خفض ضغط باطن العين.
 - E. عدم قدرته على نفوذ إلى الدماغ.

الجواب الصحيح = D يمكن للبيلوكاربين أن يخفف نوبة الزرق الحادة لأنه يفتح الخلفة وبالتالي يخفض ضغط باطن العين يرتبط بشكل رئيسي بالمستقبلات المسكارينية ويستلج دخول الدماغ ولكنه غير فعال في تثبيط الإفرازات

- 2.4. أصيب جنسي بهجوم بعامل عصبي (سام للأعصاب)، تجلت الأعراض بشكل العضلات الهيكلية وإفرازات قلبية شديدة وتقيض حدقي وبطء قلبي واختلاجات، يشير الإنذار إلى التعرض إلى الفوسفات العضوية، ما هي المعالجة الصحيحة؟
- A. عدم فعل أي شيء حتى إثبات طبيعة العامل العصبي.
 - B. إعطاء الأتروپين ومحاولة إثبات طبيعة العامل العصبي.
 - C. إعطاء الأتروپين والبراليدوكسيم.
 - D. إعطاء البراليدوكسيم.

الجواب الصحيح = C. تؤثر الفوسفات العضوية بالارتباط غير العكوس مع الأسيتيل كولين ويمكن بذلك أن تسبب نوعاً كولينية. إعطاء الأتروپين يحصر الفرات المسكارينية ولكنه لن يفعل الإزيم الذي سبقه محصوراً لفترة من الزمن. لذلك فمن الضروري إعطاء البراليدوكسيم حالاً أمكن ذلك لتفعيل الإزيم قبل حدوث الشحوب. إن إعطاء البراليدوكسيم PAM-2 لوحده لن يحمي المريض من تأثيرات الأسيتيل كولين الناتجة عن تثبيط الكولينستراز.

- 3.4. شخص مريض لديه وهن عضلي وبيل، ويتوقع أن تتحسن الوظيفة العصبية العضلية لديه بعد إعطائه المعالجة التالية:
- A. Donepezil.
 - B. Edrophonium.
 - C. Atropine.
 - D. Echthiophate.
 - E. Neostigmine.

الجواب الصحيح = B. يعتبر الأيدروفونيوم سميماً قصير المفعول للكولين إستيراز حيث يستعمل لتشخيص الوهن العضلي البويل وهو مركب بضعي لا يدخل CNS. إن donepezil و echthiophate و neostigmine هي أيضاً مخدنة للكولينستراز ولكن أفعالها أطول. يستعمل Donepezil في معالجة داء الزهايمر بينما Echthiophate بعض الفعالية في معالجة الزرق الخلق الذاتي. يستعمل النيوستغمين في معالجة الوهن العضلي البويل ولكنه لا يستخدم في تشخيصه الأتروپين هو معاكس للكولين ولذلك مرفوف بتملك تأثيرات معاكسة.

- 4.4. الدواء المختار لمعالجة نقص الإلحاح المرافق لإشعاع الرأس والعنق هو:

الجواب الصحيح = E. يهدف البيلوكاربين في هذه الحالة. جميع الأدوية السابقة عدا السكوبولامين هي مغلدات كولينية. ونحن ندرتها على تثبيد الإلحاح أقل من البيلوكاربين وتأثيراتها الأخرى هي أكثر إزعاجاً.

- A. Physostigmine.
- B. Scopolamine.
- C. Carbachol.
- D. Acetylcholine.
- E. Pilocarpine.

المعاكسات الكولينية Cholinergic Antagonists

أ. نظرة عامة

ترتبط المعاكسات الكولينية (المسماة أيضاً بالمحصرات الكولينية، حالات اللاودية، أو الأدوية المضادة للكولين) مع المستقبلات الكولينية، ولكنها لا تحرص التأثيرات داخل الخلية المعتادة التي يتوسطها المستقبل. أكثر هذه العوامل فائدة تقوم بحصر المشابك الموسكارينية للأعصاب اللاودية انتقائياً، وبذلك تقطع تأثيرات التعصيب اللاودي، وتترك الأفعال المنبهة للودي دون معاكسة. المجموعة الثانية من هذه الأدوية، والتي تسمى محصرات العقد، تبدي تفضيلاً للمستقبلات النيكوتينية في العقد الودية واللاودية، وتعد أقل هذه الأدوية أهمية سريرية. تؤثر العائلة الثالثة في هذه المركبات والتي تسمى العوامل المحصرة للوصل العصبي العضلي على نقل النضجات الواردة إلى العضلات الهيكلية، يلخص الشكل 1-5 المعاكسات الكولينية المناقشة في هذه الفصل.

أ. العوامل المضادة للمسكارين

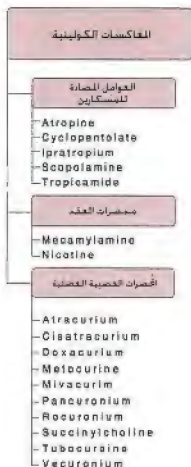
تحصر هذه العوامل (مثل الأتروبين والسكوبولامين) المستقبلات المسكارينية (الشكل 2-5) فتسبب تقييد جميع الوظائف المسكارينية. أيضاً، تحصر هذه الأدوية بعض العصبونات الودية الاستثنائية التي تكون كولينية كذلك التي تنصب لإمداد العينية والعرقية. وخلافاً للمقلدات الكولينية التي تمتلك فائدة محدودة علاجياً، فإن المحصرات الكولينية تعد مفيدة في مختلف الأوضاع السريرية. تمتلك الأدوية المضادة للمسكارين تأثيرات قليلة أو معدومة على الوصل العصبي العضلي أو في العقد الذاتية وذلك لأنها لا تحصر العقد النيكوتينية. [لاحظ أن عدداً من الأدوية المضادة للهستامين ومضادات الاكتئاب تمتلك أيضاً فعالية مضادة للمسكارين].

أ. الأتروبين Atropine

الأتروبين هو قلواني البيلادونا ثلاثي الأمين، يمتلك ألفة عالية نحو المستقبلات المسكارينية حيث يرتبط تنافسياً بها مانعاً الأستيل كولين من الارتباط بها (شكل 3-5). يؤثر الأتروبين مركزياً ومعيطياً وتذوم أفعاله حوالي أربع ساعات ما عدا تطبيقه الموضعي في العين حيث يدوم فعله عدة أيام.

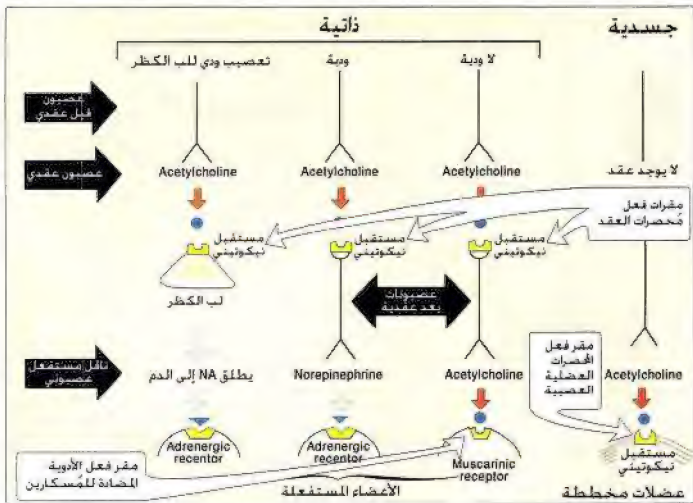
1. الأفعال

ه. العين: يحصر الأتروبين كل التشنجات الكولينية في العين، مما ينتج عنه توسع حديقي مستديم (شكل 4-4 ض 48) وعدم التفاعل نحو الضوء وشلل المطابقة



الشكل 1.5

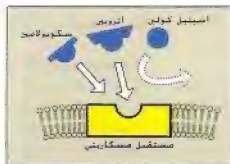
ملخص للمعاكسات الكولينية.



الشكل 2.5

مواقع أفعال العاكسات الكولينية

(عدم القدرة على التركيز للرؤية القريبة). عند المرضى المصابين بالزرق الحيق الزاوية قد يرتفع ضغط باطن العين على نحو خطير. عند إحداث توسع الحدقة في خفض العين تفضل عموماً العوامل القصيرة الأمد مثل التروبكاميد Tropicamide المضاد للمسكارين، أو دواء مقلد لأنثا الأدرينية مثل الفينيل إيفرين Phenyphrine.



الشكل 3.5

منافسة الأتروبين والسكوبولامين مع الأسيتيل كولين على المستقبل المسكاريني

b. السبيل العدي المعوي، يمكن أن يستعمل الأتروبين كمضاد للتشنج حيث يقيص من فعالية السبيل المعدي المعوي، بعد الأتروبين والسكوبولامين (اللذين نوقشا أدناه) من أقوى الأدوية المتوفرة التي تحدث هذا التأثير. على الرغم من إنقاص حركية المعدة فإن إنتاج حمض كلور الماء لا يتأثر بشكل هام، لذلك تعد هذه الأدوية فعالة في شفاء القرحة الهضمية. [لاحظ، Pirenzepine (ص 47) المعاكس المسكاريني M1، ينقص إفراز الحمض المعدي بجرعات لا تماكن قبل الأجهزة الأخرى].

c. الجهاز البولي: يستخدم الأتروبين لإنقاص حالات فرط الحركة في المثانة البولية. ولا يزال يستعمل أحياناً في سلس البول عند الأطفال. ولكن قد تكون مقلدات ألفا الأدرينية ذات التأثيرات الجانبية الأقل أكثر فعالية.



الشكل 4.5

تأثيرات الأتروبين المعتمد على الجرعة

٥. الجهاز القلبي الوعائي، يسبب الأتروبين تأثيرات مختلفة في الجهاز القلبي الوعائي حسب الجرعة (الشكل 4-5). بالجرعة المنخفضة يكون التأثير المسيطر ببطء القلب، كان يعتقد أن ذلك ناتج عن تفعيل مركزي للميغما الصادر، ولكنه المعطيات الحديثة تشير إلى أن هذا ناتج عن حصار مستقبلات M1 في العصبونات قبل المشيكية، مما يسمح بزيادة إطلاق الأسيتيل كولين. يحصر الأتروبين بجرعاته العالية مستقبلات M2 في العقدة الجيبية الأذينية ويزيد من سرعة القلب على نحو معتدل، ويتطلب ذلك واحد ملغ من الأتروبين وهي أعلى من الجرعة الاعتيادية، لا يتأثر ضغط الدم، ولكن المستويات السمية للأتروبين سوف توسع الأوعية الجلدية.

٥. الإفرازة: يحصر الأتروبين الغدد اللعابية مسبباً جفاف الأغشية المخاطية للحم (xerostomia)، الغدد اللعابية حساسة كثيراً للأتروبين. الغدد الدمعية والغرقية تتأثر أيضاً. لاحظ: تنبيه الإفرازة الغدية الغرقية قد يسبب ارتفاع حرارة الجسم.

2. الاستعمالات العلاجية

٥. استعمالات عينية: للأتروبين تأثيرات موضعية موسعة للحدقة وشاللة للمطابقة مما يسمح بقياس الأخطاء الانكسارية دون التأثير على سعة المطابقة. لاحظ أنه لأجل إحداث التوسع الحدقي يفضل استعمال Phentylephrine أو أدوية ألفا أدرينية مشابهة إذا كان شلل المطابقة غير مطلوب. أيضاً، تنقص القدرة على المطابقة عند الأشخاص بعد عمر الأربعين عاماً، وتكون الأدوية غير ضرورية من أجل الانكسار الدقيق. لقد حلت مضادات المسكارين قصيرة الأمد (سيكلوبنتولات وتروباميد) محل الأتروبين لكونه يسبب توسع حدقة مديد (14.7 يوماً مقابل 24-6 ساعة للأدوية الأخرى). قد يحرض الأتروبين نوبة ألم عيني حاد عند الأفراد المصابين بالزرق ضيق الزاوية بسبب الارتفاع المفاجئ في ضغط العين.

٥. عامل مضاد للتشنج: يستعمل الأتروبين كمضاد تشنج لإرخاء السبيل الهضمي والمثانة.

٥. درياق للمقلدات الكولينية: يستعمل الأتروبين لمعالجة الجرعات المفرطة من المبيدات الحشرية المثبطة للكولين إستيراز وبعض أنماط التسمم بنظر المشروم (بعض أنواعه تحتوي مواد كولينية تحصر الكولين إستيراز). قد تتطلب معاملة السموم إعطاء جرعات كبيرة من المعاكس لفترة طويلة من الزمن. تعد قدرة الأتروبين على النفاذ إلى CNS ذات أهمية خاصة. كما يحصر الأتروبين التأثيرات المفرطة للأسيتيل كولين الناتجة من مثبطات الكولينستريراز مثل الفيزوستغمين (Physostigmine).

٥. كعامل مضاد للإفراز: يستعمل الأتروبين أحياناً كعامل مضاد للإفراز لحصر إفرازة السبيل التنفسي العلوي والسفلي قبل الجراحة.

3. الحرائك الدوائية: يمتص الأتروبين بسهولة ويستقلب بشكل جزئي في الكبد، ويخرج بشكل أساسي في البول، ويملك بمرأ نصفياً حوالي أربع ساعات.



الشكل 5.5

السكوبولامين عامل فعال كمضاد لداء الحركة

4. التأثيرات الضائرة، حسب الجرعة، قد يسبب الأتروبين جفافاً شديداً، تقيماً في الرؤية، عيوناً رملية (Sandy Eyes)، وتسرعاً في القلب، وإمساكاً. تأثيراته العصبية المركزية: تملل وتخليط وإملاسات وتهمكات (قد تنطوي إلى الاكتئاب)، وهذ دوراني، وتنفسي، وموت. قد تستعمل الجرعات المنخفضة من مثبطات الكولين إستراز كالفيزوسثيغمين في معالجة التسمم بالأتروبين، يعتبر استعمال الأتروبين لإحداث التوسع الصدقي وشلل المطابقة عند كبار السن خطيراً جداً لأنه قد يتساقم بحدوث نوبة زرق عند المصابين بزرق كامن، قد يخرض الأتروبين عند كبار السن أيضاً احتباساً بولياً مزعجاً. الأطفال حساسون لتأثيرات الأتروبين، وبشكل خاص قد ترتفع لديهم حرارة الجسم سريعاً بسببه وهو أمر خطير في الطفولة.

B. سكوبولامين Scopolamine

هو أيضاً قلواني ثلاثي الأمين من البيلادونا، يشبه الأتروبين في تأثيراته المخيطية، ولكن السكوبولامين يتميز عنه بتأثيرات أكبر على الجملة العصبية المركزية (تظهر عند الجرعات العلاجية، خلافاً للأتروبين) ومطول فترة تأثيره، وله أيضاً أفعال خاصة.

1. أفعاله: يعد السكوبولامين من الأدوية المتوافرة الأكثر فعالية لعلاج داء الحركة (الشكل 5-5)، له أيضاً تأثير غير عادي في حصار الذاكرة قصير الأمد. كما يسبب الترنين خلافاً للأتروبين، ولكن جرعاته العالية تسبب الاستئارة، يمكن أن يسبب الحبور euphoria، وهو عرضة للاعتياد.

2. استعمالاته العلاجية: على الرغم من تشابهه مع الأتروبين، فإن استعماله العلاجي ينحصر في الوقاية من داء الحركة (يعد هنا فعالاً بشكل خاص) والحصص قصير الأمد للذاكرة. [لاحظ: كما في جميع أدوية داء الحركة، يفيد السكوبولامين في الوقاية أكثر مما يفيد في معالجة الحالة عند حدوثها، إن فعله المحدث للنسوة يجعله دواء مساعداً في التخدير].

3. الحراك الدوائية والتأثيرات الضائرة: تشبه تلك المشاهدة في الأتروبين.

C. إپراتروبيوم Ipratropium

مشتق دياقي من الأتروبين، يستعمل لإنشاقاً في معالجة الربو عند غير القادرين على تناول المقلدات الأدرينية، وفي التدبير العلاجي للداء الربوي المسد المزمن COPD، ولكونه إيجابي الشحنة فهو لا يدخل للدوران الجهازى أو الجملة العصبية المركزية. يلخص الشكلان 5-6 و 7-5 الميزات الهامة للعاكسات المسكارينية.

D. تروبيكاميد Tropicamide وسايكلوبنتولات Cyclopentolate

يستعمل كل منهما كمعطل عيني لمعالجة حالات مماثلة لاستعمليات الأتروبين (توسيع الحدقة وشلل المطابقة). مدة التأثير أقصر مما للأتروبين: التروبيكاميد يسبب توسع حدقة يدوم 6 ساعات، أما في السايكلوبنتولات فـ 24 ساعة.

الشكل 6.5

التأثيرات الضائرة الشائعة الملحظة
بالعاكسات الكولينية



III. محصرات العقد

Ganglionic Blockers

تعمل محصرات العقد بشكل نوعي على المستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية الودية واللاودية. بعضها يحصر أيضاً القنوات الشاردية للعقد الذاتية، ولا تؤدي هذه الأدوية انتقائية تجاه كون العقد ودية أو لاودية، كما أنها غير فعالة كعكاسات عصبية عضلية، لذلك فإنها تحصر كامل نتائج الجملة العصبية الذاتية عند المستقبلات النيكوتينية، باستثناء النيكوتين، فالأدوية الأخرى المذكورة في هذه المجموعة هي عكاسات غير مستقلة، وتكون الاستجابة معقدة ولا يمكن التنبؤ بها، مما يجعل إنجاز أفضل انتقائية مستحيلًا، ولذلك نادراً ما يستعمل الحصار العقدي علاجياً، وإنما يستعمل غالباً في الفارماكولوجيا التجريبية.

الدواء	الاستعمالات العلاجية
Cyclopentolate Tropicamide Atropine *	إحداث اتوسع عمق الرؤية وتشل مقبلة قبل الانكسار
Atropine *	علاج الاضطرابات التنفسية في أمراض الجهاز التنفسي والسعال الناجم عن الحساسية
	معالجة التسمم بالفوسفات العضوي
	يسبب الاضطرابات العصبية قبل الجراحة
Scopolamine	في التوليد مع الكلورفين، يسبب تسوية وتريح التوليد من حيث داء الحركة
Ipratropium	معالجة الربو
Nicotine	ليس له استعمالات
Mecamylamine	معالجة فرط نشاط الدم التشنج والوهيم

الشكل 7.5

ملخص للعكاسات الكولينية يمنع استعمالها في الزرق ضيق الرؤية

A. النيكوتين Nicotine

النيكوتين يدخل في تركيب السجائر، وهو سام وله الكثير من الأفعال غير المرغوبة، ومؤذ للصحة وليس له فائدة علاجية (لاحظ: النيكوتين متوفر

على شكل رقعات تطبق على الجلد، وعلقات، وأشكال أخرى. يمتص الدواء من الرقعات وبعد فعلاً عند الأشخاص الراغبين بالتوقف عن التدخين لأنقص التوق نحو النيكوتين). ووفقاً للجرعة المعطاة، يسبب النيكوتين زوال استقطاب في العقد الذاتية يؤدي في البداية إلى التنبيه ولاحقاً إلى شلل جميع العقد، تأثيراته المنبهة معقدة لأنها تشمل العقد الودية واللاودية، وتتضمن ارتفاع ضغط الدم وزيادة سرعة القلب (نتيجة إطلاق الناقل من النهايات الأدرينية ولب الكظر) وزيادة الحركات الجوية والإفرازات، تسبب جرعاته العالية هبوط ضغط الدم بسبب حصار العقد، وتوقفاً في نشاط كل من المسبيل الهضمي وعضلية المثاني. (راجع ص 118 لمزيد من النقاش حول النيكوتين.)

B. ميكاميلامين Mecamylamine

بسبب حصارا نيكوتينيا تنافسياً في العقد الذاتية، مدة تأثيره حوالي عشر ساعات بعد جرعة مفردة، يعد قبلة بعد امتصاصه الهضمي جيداً على عكس التريميثافان، ويستعمل بشكل رئيسي مثل التريميثافان لتخفيض ضغط الدم في الحالات الإسعافية.

١٧. الأدوية المحصرة العصبية العضلية

تحصر هذه الأدوية النقل الكوليوني بين نهايات الأعصاب المحركة والمستقبلات النيكوتينية في اللوحة الانتهازية العصبية للعضلات الهيكلية (الشكل 2-5). تعد هذه المحصرات العصبية العضلية هي مضاهات Analogs بنوية للأستيل كولين، وتعاكس أيضاً (كمنع) غير مزيل للاستقطاب) أو تقاد (كمنع مزيل للاستقطاب) على مستوى مستقبلات اللوحة الانتهازية للوصل العصبي العضلي. تقيد المحصرات العصبية العضلية أثناء

الجراحة حيث تسبب ارتخاء عضلياً تاماً دون الحاجة لاستخدام جرعات عالية من المخدر لتحقيق الارتخاء ذاته، كما تستعمل لتسهيل التثبيت أيضاً. ثمة مجموعة أخرى من المرخيات العضلية: المرخيات المركزية، وتستعمل للسيطرة على توتر العضلات التشنجي. وتتضمن هذه الأدوية Diazepam الذي يرتبط مع مستقبلات (GABA) حمض غاما أمينوبوتيريك، Bantrolene الذي يؤثر مباشرة في العضلات من خلال تدخله في تحرير الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية، و Baclofen الذي يحتمل أنه يؤثر على مستقبلات GABA في الجملة العصبية المركزية.

A. المحصرات (التنافسية) المزيلة للاستقطاب

كان الكورار Curare الدواء الأول المكتشف القادر على حصر الوصل العصبي العضلي، حيث استعمله الصيادون في الأمازون في أمريكا الجنوبية لشل طرائدهم. تمت تقيّة التوبوكورارين Tubocurarine وأدخل في الممارسة السريرية في أوائل الأربعينات، ومع أنه الدواء النموذجي في هذا الصنف فقد تم استبداله بأدوية أخرى نظراً لتأثيراته الجانبية (منشأه ١٩٥٥). إن معوض المحصرة العصبية-عضلية تتركز على كثيراً من سلامة التخدير كونها أنتجت من كمية المخدر المطلوب لإحداث الارتخاء العضلي، فأصبح المرضى يستعيدون وعيهم ونشاطهم بسرعة وبشكل كامل بعد الجراحة. لاحظ أن جرعات أعلى من التخدير قد تسبب شللاً تنفسياً وتثبيطاً قلبياً مما يزيد من فترة الإنعاش بعد الجراحة.

1. آلية الفعل

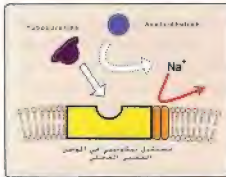
أ. بالجرعات المنخفضة، ترتبط الأدوية المحصرة العصبية العضلية غير المزيلة للاستقطاب مع المستقبل النيكوتيني وتمنع من ارتباطه مع الأسيتل كولين (شكل 8-5). بالتالي تمنع هذه الأدوية زوال استقطاب أغشية الخلايا العضلية وتثبيط النقل العصبي. تسمى هذه الأدوية المحصرات التنافسية لأنها تنافس الأسيتل كولين على المستقبل بدون تثبيبه المستقبل. يمكن التغلب على هذا الفعل بزيادة تركيز الأسيتل كولين في الفجوة المشيكية—مثلاً بإعطاء مثبطات الكولينستراز مثل Neostigmine, Pyridostigmine و Edrophonium. يستخدم أطباء التخدير غالباً هذه الإستراتيجية لتقصير فترة الحصار العصبي العضلي.

ب. بالجرعات العالية، تستطيع المحصرات غير المزيلة للاستقطاب أن تحصر القنوات الشاردية في اللوحة الانتهازية، مما يؤدي إلى المزيد من الضعف في النقل العصبي العضلي وإلى تناقص قدرة مثبطات الكولينستراز على معاكسة أفعال المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب.

2. الأفعال: ليست جميع العضلات حساسة للحصار بالمحصرات التنافسية. تصاب أولاً العضلات سريعة التقلص اللوحة والعينين بالشلل، تليها الأصابع، ثم عضلات الأطراف والعنق والجذع، ثم العضلات الورنية، وأخيراً الحجاب الحاجز. قد تسبب هذه العوامل (كالنوبوكورادين، الميفاكوريم والأتراكوريوم) التي تطلق الهيستامين انخفاضاً في ضغط الدم، تقيحاً flushing وتقيضاً قصبياً.

3. الاستعمالات العلاجية: تستعمل أدوية إضافية في التخدير خلال الجراحة لإرخاء العضلات الهيكلية، ولتسهيل التثبيت، وخلال الجراحات العظمية.

4. الحركات الدوائية: جميع عوامل الإحصار العصبي العضلي تحقن وريدياً لأن قوتها من الامتصاص اللمفي صغير. وهي تملك مجموعتي أمين رباعيتين أو أكثر في بنيتها الحلقية الضعفة تجعلانها غير فعالة قوياً. كما أنها صعبة



الشكل 8.5

آلية الفعل التنافسي للأدوية المحصرة العصبية العضلية



الشكل 9.5

الحركات الدوائية للأدوية المحصرة العصبية العضلية

النفاذ خلال الأغشية ولا تدخل إلى الخلايا أو إلى الحاجز الدموي الدماغي، وكثير منها لا يستقلب، وينتهي فعلها بإعادة توزيعها (شكل 9-5). مثلاً يطرح *Doxacurium*، *Pancuronium*، *Mivacurium*، *Metacurine* في البول دون تبدل. يتبدل *Atracurium* ثنائياً في البلازما من خلال العملية بالإستر. [الاحط: أستبدل *Atracurium* بمصاوغه *leomer* وهو *Cisatracurium*. يطلق الأتراكوريسوم الهستامين ويستقلب إلى *Laudanosine* الذي قد يثير الاختلاجات، بينما يملك *Cisatracurium* الحرائك الدوائية نفسها ولكنه أقل إحداثاً لهذه التأثيرات]. يتم في الكبد نزع الأسيل من الأدوية الأمينوستيريديية (*Rocuronium* و *Vecuronium*)، لذلك قد تتأخر تصفيتها عند المصابين بمرض كبدي. تطرح هذه الأدوية أيضاً دون تبدل بالصفراء، يعتمد اختيار أحد هذه الأدوية على السرعة المطلوبة للارتخاء العضلي ومدته. يظهر الشكل 10-5 بدء العمل ومدة العمل إضافة لميزات الأدوية المحصرة العصبية العضلية.

5. التأثيرات الضائرة: بشكل عام، هذه الأدوية آمنة مع القليل من التأثيرات غير المرغوبة. يظهر الشكل 10-5 التأثيرات الضائرة لبعض المحصرات العصبية العضلية.

6. التداخلات الدوائية

a. مثبطات الكولينستراز: تستلحج الأدوية مثل النيوستميين والفيريوستميين والبيريدوستميين والإيدروفونيوم التغلب على فعل المحصرات العصبية العضلية غير الميزة للاستقطاب ولكن مع ازدياد الجرعة يمكن لمثبطات الكولين إستيراز أن تسبب حصاراً منزوع الاستقطاب نتيجة ارتفاع تراكيز الأسيتيل كولين في أغشية اللوحة المحركة. إذا دخل المحصر العصبي العضلي إلى القناة الشاردة ظل تكون مثبطات الكولين إستيراز ضائعة في التغلب على الحصار.

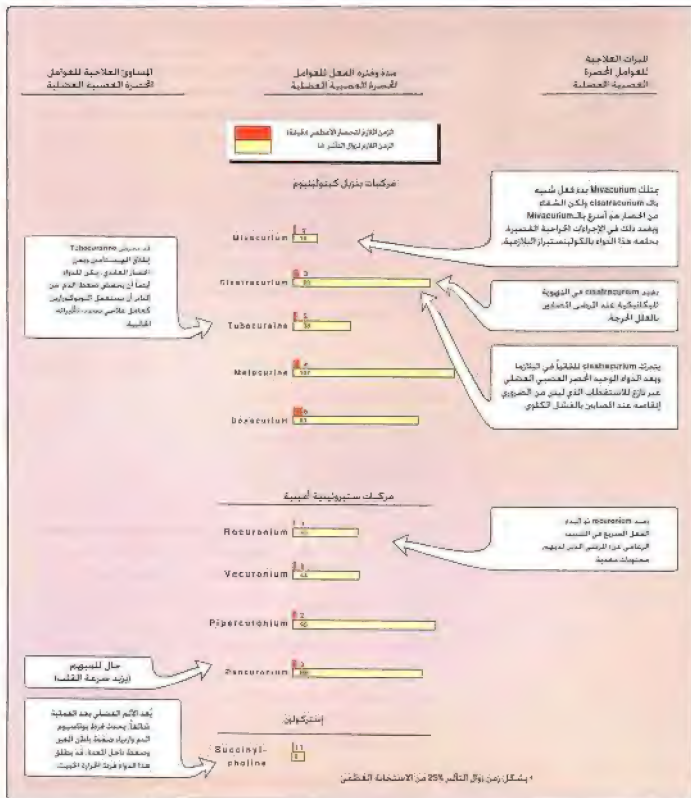
b. المخدرات الهالوجينية الهيدروكربونية: تعزز الأدوية مثل الهالوثان من الحصار العصبي من خلال فعلها المثبت للموصل العصبي العضلي. كما أنها تجعل الوصل العصبي العضلي حساساً لتأثير العوامل المحصرة.

c. المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية: مثل الجنتاميسين والتوبراميسين، تتجذب إطلاق الأسيتيل كولين من الأعصاب الكolinية من خلال منافستها للأيونات الكلدية. وبالتالي فهي تتأزر مع التوبوكورارين والمحصرات التنافسية فتعزز من الحصار.

d. محصرات قناة الكالسيوم: تزيد هذه العوامل من الحصار العصبي العضلي للتوبوكورارين والمحصرات التنافسية الأخرى بالإضافة للمحصرات المزيطة للاستقطاب.

B. العوامل المزيطة للاستقطاب Depolarizing Agents

1. آلية الفعل: يرتبط السكسونيل كولين *Succinylcholine*، المحصر للوصل العصبي العضلي المزيل للاستقطاب، مع المستقبل النيكوتيني ويعمل مثل الأسيتيل كولين على نزع استقطاب الموصل العصبي العضلي (شكل 11-5). ولكن خلافاً للأسيتيل كولين الذي يتخرب على نحو آني بواسطة الكولين إستيراز، فإن العوامل المزيطة للاستقطاب تبقى بتراكيزها العالية في الفلج المشبكية ملتصقة مع المستقبل لفترة طويلة نسبياً مسببة بذلك تنبهاً مستمراً له، [لاحظ: فترة فعل السكسونيل كولين



الشكل 10.5

بدء الفعل ومدة الفعل للأدوية المحصرة العصبية العضلية (العمود المركزي). مع ملخص عن الاعتبارات العلاجية

تعتمد على انتشاره من اللوحة الانتهائية المحركة والعلوية بأنزيمات الكولين إستيراز البلازمية). يسبب العامل المزيل للاستقطاب أولاً فتح قناة الصوديوم المتعلقة بالمستقبلات النيكوتينية الذي ينجم عنه زوال استقطاب المستقبل (الطور الأول) يقود ذلك إلى تحزم عابر في العضلات (تحزيمات عضلية Fasciculations). إن استمرار ارتباط العامل المزيل للاستقطاب يمنع المستقبل من نقل أي دهات أخرى. ومع الزمن يسمح نزع الاستقطاب المستمر لعود الاستقطاب التدريجي حيث تغلق قناة الصوديوم أو تحصر. بسبب ذلك مقاومة لزوال الاستقطاب (الطور الثاني II) وشلا رخوا.

2. الأفعال: قد يكون تعاقب الشلل مختلفاً قليلاً، ولكن كما في المحصرات التنافسية، تصاب العضلات التنفسية بالشلل أولاً، يسبب السكسينويل كولين في البداية تحزيمات عضلية قصيرة الأمد، يتبعها شلل خلال بضع دقائق، لا يسبب الدواء حصاراً تلعدد إلا بالجرعات العالية، ولكنه يمتلك فعلاً ضعيفاً كمطلق للهيستامين. إن مدة فعل السكسينويل كولين قصيرة جداً لأنه يتحلل بسرعة بأنزيمات الكولين إستيراز البلازمية، ولكن السكسينويل الذي يصل إلى الوصل العصبي العضلي لا يستقلب بواسطة الأسيتيل كولين إستراز مما يسمح له بالارتباط بالمستقبلات النيكوتينية، وإعادة التوزع إلى البلازما ضرورية للاستقلاب (الفائدة العلاجية تستمر بعض دقائق فقط). (لاحظ أنه عندما تكون التغيرات الوراثية في مستويات الكولين إستيراز منخفضة أو غائبة فإن ذلك يؤدي إلى الشلل العصبي العضلي).

3. الاستحالات العلاجية: بسبب سرعة تأثيره وقصر فترته يفيد السكسينويل كولين في التثبيط السريع أثناء الحث على التخدير Induction. [الفعل السريع مطلوب من أجل تجنب استنشاق محتويات المعدة أثناء التثبيط]. يستخدم أيضاً أثناء المعالجة بصدمة التخليخ الكهربى.

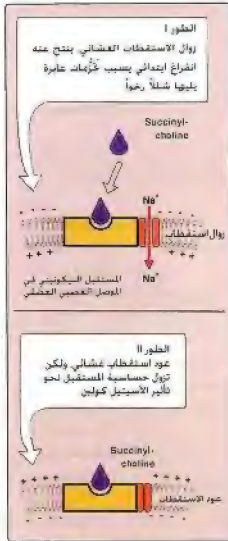
4. الحرائك الدوائية: يحقن السكسينويل كولين وريدياً، ويقت تأثيره القصير (عدة دقائق) من عود توزيعه وحملته بأنزيمات الكولين إستيراز البلازمية، ولذلك يعطى عادة بالتسريب المستمر.

5. التأثيرات الضائرة

a. حرط الحرارة: عندما يستعمل الهالوثان (ص 32) كخدر، فإن إعطاء السكسينويل كولين يسبب أحياناً حرط حرارة حيث (وصل عضلي مع حرط سخونة Hyperpyrexia) عند المستعدين وراثياً (شكل 10-5). يعالج ذلك بتبريد المريض بسرعة وإعطاء Dantrolene الذي يحصر إطلاق أيونات الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية فيتقصر بذلك من إنتاج الحرارة والتوتر العضلي.

b. انقطاع النفس: إن إعطاء السكسينويل كولين للمرضى المصابين بعوز وراثي في إنزيمات كولين إستيراز أو لديهم شكل لا نموذجي من الإنزيم قد يصاحون بانقطاع نفس مديد ناجم عن شلل الحجاب.

c. حرط بوتاسيوم الدم: يزيد السكسينويل كولين من تحرير البوتاسيوم من المخازن الخلوية، وقد يكون هذا خطيراً بشكل خاص لدى مرضى الحروق أو الأذيات النسيجية الكبيرة حيث يخرج البوتاسيوم بسرعة من الخلايا.



الشكل 11.5

آلية فعل الأدوية المحصرة العصبية العضلية المزيل للاستقطاب

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.5 مريض عمره 75 عاماً مدخن سابق وشخص له أنه مصاب بداء رئوي مسد مزمن ويعاني من تشنج قصبي أحياناً. أي من التالي قد يكون علاجاً فعالاً له؟

A. إريذاثاين (إريثروميسين).

B. رقعات السكوبولامين.

C. ميكاميلامين.

D. الأكسجين.

2.5 أي من التالي قد يؤثر توتة زرق مفتوح الزاوية إذا تم تقطيره داخل العين؟

A. Physostigmine.

B. Atropine.

C. Flucarpine.

D. Echthiophate.

3.5 إن انقطاع النفس الحاد أحياناً عند المرضى القاضعين لعمل جراحي يعطى فيه السكوبول كولين لإرخاء العضلات بنجم عن:

A. وبى التبول (Atony).

B. تناقص مستويات الكولينستيراز البلازمية.

C. طفرة في الكولين إستيراز.

D. طفرة في المستقبل النيكوتيني في الموصل العصبي العضلي.

4.5 مريض عمره خمسون عاماً أحضر إلى غرفة الإسعاف. كان لديه تخليط ذهني وهو في المزرعة. وعند ذلك أصيب بفقدان الوعي. كانت سرعة قلبه 45 وضغط دمه 40/80 ملم زئبق كان متعرقاً بغزارة أي من العلاجات يعتبر مستحلياً له؟

A. Phystigimine.

B. Norepinephrine.

C. Trimethaphane.

D. Atropine.

E. Edrophonium.

الجواب: A « هو الدواء المختار خاصة عند مريض لا يستطيع تحمل الفلدالين الذي يوسع القصبات: التأثير الرئيسي للميكاميلامين البريني، وهو الأكثر فعالية في علاج داء الحركة. يعتبر الميكاميلامين حاصر عقدي وله تأثيرات لهذه الحالة قد يحسن الأكسجين تبادل الغازات ولكنه لا يوسع العضلات القصية.

الجواب: B قد يسبب التأثير الموسع للحقنة للأدوية تضيق قنطرة Schlemm مبدئياً إلى أزمة ضغط بالعين. العوامل الأخرى لتسبب تضيق القنطرة

الجواب: B إن هؤلاء المرضى مضطربون وراثياً (أجيلي) أي إنهم الكولينستيراز نادر النوعي الجبروتية لإنهاء فعل السكوبول كولين

الجواب: D « المريض مناسب بعلامات تنبيه كولين: وما أنه مزاج قمن المحتمل أن تتسبباً بميد حشري. لذلك يستعمل إعطاء الأتروبين إما وريئياً أو عضلياً لمعاكس الأعراض الموسكارينيد الفيزوستيكتين والديروفونوم مفيضان للكولين إستيراز وسيفاقبل المشكلة. لا يفيد التورالينغيد في معاكسة التنبيه الكوليني فربما كان حاصر عقدي يسبب لتحالة أيضاً

١. نظرة عامة

تؤثر الأدوية الأدرينية على المستقبلات التي يتم تنبيهها بالنورإبينفرين أو الإيبيفرين. تؤثر بعض هذه الأدوية مباشرة على المستقبل الأدريني بتفعيله، وتوصف بأنها محاكية للودي. تحصر بعض الأدوية الأخرى التي يناقشها الفصل السابع فعل النواقل العصبية على المستقبلات (حالات الودي)، بينما لا تزال الأدوية الأخرى تؤثر على الوظيفة الأدرينية من خلال إيقاف إطلاق النورإبينفرين من العصبونات الأدرينية. يصف هذا الفصل العوامل المباشرة وغير المباشرة التي تنبه المستقبل الأدريني (شكل 1-6).

٢. العصبون الأدريني Adrenergic Neuron

تطلق العصبونات الأدرينية النورإبينفرين كناتقل عصبي أساسي. تتواجد هذه العصبونات في الجملة العصبية المركزية والجملة العصبية الودية، حيث تعمل كروابط بين العقد والأعضاء المستقلة، إن العصبونات الأدرينية والمستقبلات المتوضعة إما قبل المشبك على العصبون أو ما بعد المشبك على العضو المستقل، هي مواضع تأثير الأدوية الأدرينية (شكل 2-6).

٣. النقل العصبي في العصبونات الأدرينية

النقل العصبي في العصبونات الأدرينية يشبه على نحو وثيق ما وصف مسبقاً في العصبونات الكولينية (ص 43)، فيما عدا أن النورإبينفرين هو الناقل العصبي هنا بدلاً من الأسيتيل كولين، يحدث النقل العصبي عند تضيخات عديدة تشبه السبحة وتدعى الدوالي Varicosities. تتضمن العضية خمس خطوات: التركيب، الخزن، الإطلاق، وإزالة النورإبينفرين بالمستقبل، يتبع ذلك التخلص من الناقل العصبي من الفجوة الشبكية (شكل 3-6).

١. تركيب النورإبينفرين: يتم نقل التيروسين بوساطة حامل مرتبط بإشارة الصوديوم Na^+ إلى هسولى المحور Axoplasm للعصبون الأدريني، حيث تتم هيدركسلة إلى الدوبا DOPA (داي هيدروكسي فينيل ألانين) بتوسط إنزيم تيروزين هيدروكسيلاز. هذه هي الخطوة المحددة للسرعة من تشكل النورإبينفرين. ثم يتم نزع الكربوكسيل من الدوبا بإنزيم دوبا ديكربوكسيلاز ليتشكل الدوبامين في هسولى العصبون قبل المشبك.

المقلدات الأدرينية

مباشرة الفعل

Albuterol
Clonidine
Dobutamine*
Dopamine*
Epinephrine*
Formoterol
Isoproterenol*
Metaproterenol
Methoxamine
Norepinephrine*
Phenylephrine
Piruterol
Salmeterol
Terbutaline

غير مباشرة الفعل

Amphetamine
Cocaine
Tyramine

فعل مختلط (مباشرة وغير مباشرة)

Ephedrine
Pseudoephedrine

الشكل 1.6

يلخص المقلدات الأدرينية

العوامل الملونة بنجمة* هي كاتيكولامينات



الشكل 2.6

مواقع أفعال المقلدات الأدرينية

2. **خزن النورإبينفرين في الحويصلات:** يُنقل الدوبامين إلى الحويصلات المشبكية بواسطة جَملة ناقلة للأمين تعمل أيضاً على قِبط النورإبينفرين المتشكل مسبقاً. يتم حصر جملة الثقل هذه بالريزربين Reserpine (ص 89). يتعرض الدوبامين للهدركسلة فيشكل النورإبينفرين بواسطة إنزيم دوبامين بيتا هيدروكسيلاز. [لاحظ أن الحويصلات المشبكية تحتوي الدوبامين أو النورإبينفرين إضافة إلى الأدرينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) وبيتا هيدروكسيلاز وتوافل مساعدة أخرى]. تضاف زمرة ميثيل إلى النورإبينفرين في لب الكظر فينتج الإبينفرين، وكلاهما يخزن في الخلايا الألفية للكرورم Chromaffin. يطلق لب الكظر عند تنبيهه حوالي 80% إبينفرين و 20% نورإبينفرين إلى الدوران مباشرة.

3. **إطلاق النورإبينفرين:** عند وصول كمن العمل إلى الموصل العصبي يحرض دخول أيونات الكالسيوم Ca^{2+} من انبساط خارج الخلية إلى انهولى العصونية. تسبب زيادة الكالسيوم داخل العصيون اندماج الحويصلات بالغشاء وطرد محتوياتها إلى المشبك. يتم حصر هذه الإطلاق بأدوية مثل الغوانيثدين Guanethidine (ص 89).

4. **الارتباط مع مستقبل ألفا:** ينتشر النورإبينفرين المتحرر من الحويصلات المشبكية عبر المسافة المشبكية ويرتبط إما بمستقبلات ما بعد المشبك في العضو المستعمل أو بمستقبلات ما قبل المشبك في النهاية العصبية. إن التعرف على النورإبينفرين من قبل المستقبلات الغشائية يعمل شلالاً من الأحداث في الخلية ينتج عنها تشكيل مراسيل ثانوية داخل خلوية تعمل كروابط تصل بين الناقل العصبي والفعل المحدث ضمن الخلية المستقلة. تستعمل المستقبلات الأدرينية كلاً من أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) كجملة مرسل ثانوي، و حلقة الفوسفاتيديل إينوزيتول الحلقي لترجمة الإشارة إلى تأثير.

5. **التخلص من النورإبينفرين:** قد (1) ينتشر النورإبينفرين خارج المسافة المشبكية ويدخل إلى الدوران العام، أو (2) يستقلب إلى مشتقات ميثيلة O-methylated بإنزيم COMT: catechol-O-methyltransferase المرتبط بغشاء الخلية خلف المشبك في المسافة المشبكية، أو يعاد التقاطه بواسطة جَملة قِبط تضح النورإبينفرين إلى داخل العصيون. يتضمن هذا القِبط تنغيع $Na/KATPase$ التي يمكن تثبيطها بمضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة، مثل الإيمبرامين Imipramine. أو بالكوكايين Cocaine (شكل 3-6). إن قِبط النورإبينفرين إلى داخل العصيون هو الآلية الرئيسية لإنهاء تأثيره.

6. **المصير المحتمل للنورإبينفرين المُعاد التقاطه:** حالماً يتم عود دخول النورإبينفرين إلى هولى العصيون الأدريني، فقد يلتقط من قبل الحويصلات الأدرينية بواسطة جَملة ناقلة للأمين ويحتجز إلى أن يتم تحريره بواسطة كمن عمل آخر، أو قد يبقى في جُمعية محمية. أو قد يتأكسد النورإبينفرين بواسطة أكسيداز أحادي الأمين (MAOI) الموجود في المنتشرة العصونية. تطلق المنتجات العاطلة من استقلاب النورإبينفرين في البول على شكل حمض فينيل مديليك (VMA)، ميتانفرين، ونورميتانفرين.

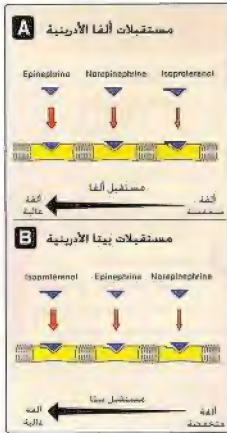


الشكل 3.6

تحليق وإطلاق النورإبينفرين من العصبون الأدريني (MAO: أكسيداز أحادي الأمين) COMT: كاتيكول - O - ميثيل ترانسفيراز (NA: نورإبينفرين)

B. المستقبلات الأدرينية (Adrenoceptors)

يمكن تمييز أنواع عديدة من المستقبلات الأدرينية في الجذلة العصبية الودية من الناحية الفارماكولوجية. تم التعرف على عائلتين من المستقبلات α و β وفضاً لاستجابتهما على المقلدات الأدرينية أيبينفرين ونورإبينفرين، وأيزوبرينول. وقد أظهر استعمال أدوية محصورة نوعية واستئساخ الجينات الهوية الجزئية لعدد من الأنماط الفرعية للمستقبلات، تنتمي هذه البروتينات إلى عائلة متعددة الجينات، إن التبدل في البنية الأولية في المستقبلات يؤثر على ألفتها تجاه العديد من العوامل.



الشكل 4.6

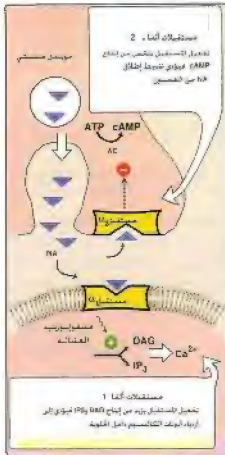
أنماط المستقبلات الأدرينية

1. **مستقبلات $\alpha 1$ و $\alpha 2$:** تؤدي مستقبلات ألفا الأدرينية استجابة ضعيفة نحو المقلد التركيبي *isoprenaline*. ولكنها تستجيب على الكاتيكولامينات الطبيعية مثل الإبينفرين والنورإبينفرين (شكل 4-6). يكون ترتيب مستقبلات ألفا بالفاعلية كالتالي: إبينفرين < نورإبينفرين < إيزوبرينول. تنقسم مستقبلات ألفا إلى مجموعتين $\alpha 1$ و $\alpha 2$ اعتماداً على ألفتها لمقدرات ألفا والأدوية العاصرة، فمثلاً تملك مستقبلات $\alpha 1$ ألفة نحو الفينيل إيفرين *phenylephrine* أعلى مما تملكه مستقبلات $\alpha 2$. وبالعكس، يرتبط الدواء كلونيدين بشكل انتقائي بمستقبلات $\alpha 2$ وله تأثير أقل على مستقبلات $\alpha 1$.

a. **مستقبلات $\alpha 1$:** تتواجد هذه المستقبلات في غشاء ما بعد المشبك للأعضاء المستقلة وتتوسط العديد من التأثيرات الكلاسيكية الأدرينية التي تتضمن تقلص العضلات الملساء. إن تفعيل مستقبلات $\alpha 1$ يبتدىء سلسلة من التفاعلات عبر تفعيل فوسفوليباز G (*PLC*) بالبروتين G مما ينتج عنه استحداث إينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفوسفات (*IP3*) وثنائي أسيل الغليسيرول (*DAG*) من الفوسفاتيديل إينوزيتول. يبتدىء *IP3* تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية البطانية إلى الهيولى (الشكل 5-6).

b. **مستقبلات $\alpha 2$:** تتوضع هذه المستقبلات أساساً في النهايات العصبية قبل المشبكية وفي الخلايا الأخرى مثل خلايا بيتا البكرينية وعلى خلايا عضلية ملساء متعددة، وتسيطر على الوسيط العصبي الأدريني وعلى إنتاج الأنسولين على التوالي. عند تنبيه العصب الودي، فإن النورإبينفرين المطلق يعبر الفائق المشبكي ويبدأ خل مع مستقبلات $\alpha 1$. إن جزءاً من النورإبينفرين المتحرر يعود ويتفاعل مع مستقبل $\alpha 2$ في الغشاء العصبي (الشكل 5-6). يسبب تنبيه مستقبل $\alpha 2$ تثبيطاً راجعاً لتحرر النورإبينفرين من العصبون الأدريني المنبه. ينقص هذا الفعل التثبيطي المزيد من نشاط العصبون الأدريني ويفقد كآلية تعديل محلية تنقص من إنتاج الوسيط العصبي الودي عند وجود تفعيل عالي للودي. (لاحظ أن المستقبلات في هذه الحالة تعمل كمستقبلات تثبيط ذاتية). توجد مستقبلات $\alpha 2$ أيضاً في العصبونات اللاودية قبل المشبك. يمكن للنورإبينفرين المتحرر من العصبون الودي قبل المشبك أن ينتشر على هذه المستقبلات ويتفاعل معها مثبطاً من تحرر الأسيتيل كولسين. (لاحظ: في هذه الحالات تعمل المستقبلات كمستقبلات مغايرة مثبطة.) إنها آلية تعديل محلية أخرى للتحكم بالفاعلية الذاتية في منقطة ما. ويخلاف مستقبلات $\alpha 1$ ، فإن تأثيرات الارتباط مع مستقبلات $\alpha 2$ ينواسطها تثبيط الأدينيلات الحلقي وانخفاض المستويات داخل الخلية للأدينوزين أحادي الفوسفات العلقني *cAMP*.

c. **مجموعات أخرى:** تنقسم مستقبلات $\alpha 1$ إلى $\alpha 1A$ ، $\alpha 1B$ ، $\alpha 1C$ ، $\alpha 1D$ ومستقبلات $\alpha 2$ إلى $\alpha 2A$ ، $\alpha 2B$ ، $\alpha 2C$ و $\alpha 2D$. يُعد هذا التصنيف المفصل ضرورياً لفهم انتقائية بعض الأدوية، فمثلاً *Tamulosin* هو معاكس $\alpha 1A$ انتقائي يستعمل في معالجة ضخامة البروستات السليمة، ويعد مفيداً من الناحية السريرية لأنه يستهدف مستقبلات $\alpha 1A$ المتواجدة بشكل رئيسي في السبيل البولي و غدة البروستات.



الشكل 5.6

تنوأسط المراسيل الثانوية تأثيرات المستقبلات ألفا (α)

DAG: ثنائي أسيل غليسول. IP₃: إينوزيتول ثلاثي الفوسفات

AC: الأدينيليل الحلقي. NA: نورإبينفرين

2. **مستقبلات بيتا (β):** تبدي مستقبلات بيتا مجموعة من الاستجابات تختلف عن مستقبلات ألفا. وتتميز بالاستجابة القوية لـ Isoproterenol مع حساسية أقل للإبينفرين والنورإبينفرين (شكل 4-6). رتبة الأدوية التالية حسب فعاليتها على مستوى مستقبلات بيتا كالأتي: Isoproterenol > Epinephrine > Norepinephrine. يمكن تقسيم مستقبلات بيتا إلى ثلاث مجموعات رئيسية: β_1 و β_2 و β_3 اعتماداً على ألفتها نحو المقدرات والمعاكسات الأدرينية. على الرغم من أنه تم تمييز العديد من هذه المستقبلات بالاستنساخ الجيني. تدخل مستقبلات β_3 في تحال الشحوم ولكن دورها في تفاعلات أخرى مجهول. تمتلك مستقبلات β_1 ألفة متساوية تقريباً نحو الإبينفرين والنورإبينفرين، بينما تمتلك مستقبلات β_2 ألفة نحو الإبينفرين أكثر من النورإبينفرين. لذلك فإن الأنسجة التي تسيطر فيها مستقبلات β_2 (كالأوعية الدموية للمضلات الهيكلية) تستجيب للتأثيرات الهرمونية للإبينفرين الدوراني المنطلق من لب الكظر. ينتج عن ارتباط الناقل العصبي مع أي من مستقبلات β الثلاثة تفعيل للأدينيليل الحلقي وبالتالي يزداد تركيز cAMP ضمن الخلية.

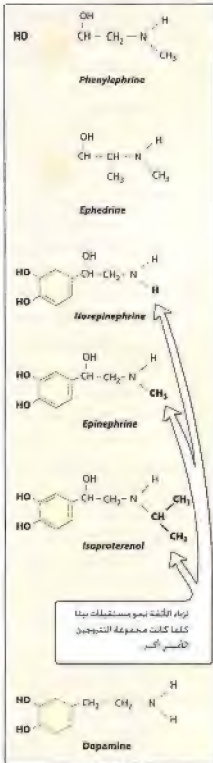
3. **توزيع المستقبلات:** إن الأعضاء والأنسجة العصبية أدرينياً تعمل لامتلاك نوع واحد مسيطر من المستقبل. فمثلاً تمتلك نوعية العضلات الهيكلية مستقبلات α_1 و β_2 ولكن β_2 هو المسيطر. قد تمتلك أنسجة أخرى تمثلاً واحداً فقط من المستقبل، مع عدد مهمل عملياً من الأنماط الأخرى للمستقبلات الأدرينية. يحتوي القلب مثلاً مستقبلات β_1 مسيطرة.

4. **الاستجابات الوظيفية للمستقبلات الأدرينية:** من المفيد تنظيم الاستجابات الفيزيولوجية لتنبيه الأدريني وفقاً لنمط المستقبل، لأن العديد من الأدوية لديها تفضيل لنتيجه أو حصر نمط واحد من المستقبلات، يلخص الشكل 6-6 التأثيرات البارزة للمستقبلات الأدرينية. ينتج عموماً عن تنبيه مستقبلات α_1 تضيق وعائي (خصوصاً في الجلد والأحشاء البطنية) وزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية الكلية وضغط الدم. على العكس من ذلك فإن تنبيه مستقبلات β_1 يسبب تنبهاً قلبياً بينما يسبب تنبيه مستقبلات β_2 توسعاً وعائياً (في الأسرة الوعائية الهيكلية) وارتخاءً قصبياً.

المستقبلات الأدرينية			
ألفا 1	ألفا 2	بيتا 1	بيتا 2
<ul style="list-style-type: none"> يقبض الأوعية العصبية يزيد اللقافة المحيطة يزيد ضغط الدم توسع الحفظة يزيد عرق الحفظة والتقلص المتناقل 	<ul style="list-style-type: none"> يقلص إطلاق النورإبينفرين يقلص إطلاق الأسيتيل كولين يقلص إطلاق الأسيتيل كولين 	<ul style="list-style-type: none"> توسع القلب زيادة انقباض الشحوم زيادة الفلوروسية القلبية زيادة إطلاق الأدرين 	<ul style="list-style-type: none"> توسع وعائي تقلص خفيف في المقاومة الهيكلية زيادة خلل الفلوروسية العنقودية والكبدية زيادة إطلاق الفلوروسية الكبدية توسع قصبي ارتخاء عضلة الرحم

الشكل 6.6

التأثيرات الرئيسية بتوسط مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β) الأدرينية



الشكل 7.6

بنى العديد من المقلدات الأدرينية الهامة.
لونت الأدوية المحتوية على حلقة الكاتيكول
بالأصفر.

5. نزع تحسن المستقبيلات: ينقص التعرض المزيد للكاتيكولامينات استجابة هذه المستقبيلات، وتعرف هذه الظاهرة بنزع الحساسية. اقترحت ثلاث آليات لشرح هذه الظاهرة: (1) احتجاز المستقبل بحيث لا يتاح للتداخل مع اللجين، (2) التنظيم الأدنى ويكون ذلك باختفاء المستقبل إما بتخريره أو بنقص تركيبه و (3) عدم القدرة على الاقتران بالبروتين G بسبب فسفرة المستقبل على الجانب الهولي من قبل البروتين كيناز A أو كيناز المستقبل بيتا.

III. ميزات المقلدات الأدرينية

تشترك غالبية الأدوية الأدرينية من بيتا فينيل إيثيل أمين B-Phenylethylamine (شكل 7.6)، ينتج عن البديل على حلقة البنزين أو على السلاسل الجانبية للإيثيل أمين تنوع كبير في المركبات مع اختلافات كبيرة في التمييز بين مستقبلات ألفا وبيتا وفي نفوذتها للجملعة العصبية المركزية. ثمة ميزتان بنمويتان هامتان لهذه الأدوية، الأولى عدد وتوضع بدائل OH على حلقة البنزين والثانية طبيعة البديل Substituent في الأوتز الأميني.

A. الكاتيكولامينات

الأمينات المحاكبة للودي الحوية على مجموعة 4-3 داي هيدروكسي بنزين (مثل الأينيفرين والنورأينيفرين والإيزوبرينول والدوبامين) تدعى بالكاتيكولامينات. تتشارك هذه المركبات بالخصائص التالية:

1. الفاعلية العالية، الأدوية المشتقة من الكاتيكول (مع مجموعات OH في المواضع 3 و 4 كم حلقة البنزين) تبدي الفاعلية الأعلى في تفعيل المستقبلات ألفا أو بيتا.
2. التحطيل السريع: الكاتيكولامينات لا تستقلب فحتم بل COMT بعد المشيكي و MAO داخل العصبون، بل أيضاً في أنسجة أخرى. فمثلاً يتواجد COMT في جدار المعى، و MAO في الكبد وجدار المعى. لذلك تمتلك الكاتيكولامينات مدة فعل قصيرة عند إعطاءها بالطريق الخلالي وهي غير فعالة عند إعطائها فمويًا بسبب تعطلها.
3. نفوذيتها القليلة إلى الجملعة العصبية المركزية: الكاتيكولامينات هي مركبات قطبية لذلك لا تنفذ بسهولة إلى الجملعة العصبية المركزية، على الرغم من ذلك تمتلك معظم هذه الأدوية بعض التأثيرات السريعة (القلق، الرجفان، الصداغ) التي تترى إلى التأثير على الجملعة العصبية المركزية.

B. المركبات غير الكاتيكولامينية

تمتلك المركبات التي يتقصرها مجموعات هيدروكسيل كاتيكول أعماراً نصفية أطول. لأنها لا تتعطل بإينزيم COMT. تتضمن هذه المركبات الفينيل إيفرين، الإيفرين، والأمفيتامين. Phenylephrine هو مشابه للإينيفرين ويملك فقط مجموعة OH وحيدة في الموضع الثالث من حلقة البنزين، بينما الـ Ephedrine ينقصه الهيدروكسيل في الحلقة ولكن لديه الميثيل كبديل في الكربون ألفا، إنها تعد زكائر سميكة لإنزيم MAO ولذلك عليها فترة فعل مديدة لأن MAO طريق هام لإزالة السمية. إن ازدياد الدوبان الشحمي للعديد من المواد غير الكاتيكولامينية (بسبب فقدان مجموعات الهيدروكسيل القطبية) يجعلها تصل إلى الجملعة العصبية المركزية بشكل أكبر. لاحظ: أن الإيفرين والأمفيتامين يعملان بشكل غير مباشر من خلال تحرير مخازن الكاتيكولامينات.



الشكل 8-6

مقدرات الفعل المباشرة واللامباشرة للمقلدات الأدرينية المختلطة (NA: النورأبينيفرين)

C. بدائل الآزوت الأميني

إن طبيعة وكتلة البديل على الآزوت الأميني يعتبر هاماً في تحديد انتقائية بيتا من قبل المقلد الأدريني، فمثلاً يعتبر النورأبينيفرين بالبديل الجيئي CH₃ على الآزوت الأميني أكثر فاعلية على المستقبلات بيتا من النورأبينيفرين، الذي لا يمتلك أميناً بديلاً. على نحو مشابه، يعتبر الإيزوبروبيرينول مجموعة إيزوبروبيل isopropyl بديلاً وOHK على الآزوت الأميني (شكل 8-6) مقلداً قوياً لبيتا مع فاعلية قليلة جداً ألفا (شكل 8-6).

D. آلية فعل المقلدات الأدرينية

1. مقلدات مباشرة الفعل: تعمل هذه الأدوية مباشرة على المستقبلات بيتا وألفا، محددة تأثيرات شبيهة بتلك الناتجة عن تنبيه الأعصاب الودية أو إطلاق هرمون الإبينيفرين من لب الكظر (شكل 8-6)، تتضمن الأمثلة عن المقلدات مباشرة الفعل Phenylephrine, Isoproterenol, Norepinephrine, Epinephrine.
2. مقلدات غير مباشرة الفعل: يتم ضبط هذه العوامل، التي من بينها الأمفيتامين والثيرامين والكوكائين، إلى داخل العصبون قبل المشبكي وتسبب إطلاق النورأبينيفرين من الحويصلات أو التجمعات الهيولية في العصبون الأدريني (شكل 8-6). عندما يتنبيه العصبون فإن النورأبينيفرين يعبر المشبك ويرتبط بالمستقبلات ألفا أو بيتا، أمثلة: الكوكائين يحصر القبط، والأمفيتامين يسبب تحرر النورأبينيفرين.
3. المقلدات ذات الفعل المختلط: بعض المقلدات مثل الإيفدرين Ephedrine والسودويفرين Pseudoephedrine والميتارامينول Metaraminol تستمتع تنبيه المستقبلات الأدرينية مباشرة وإطلاق النورأبينيفرين من العصبون الأدريني (راجع شكل 8-6).

IV. المقلدات الأدرينية مباشرة الفعل

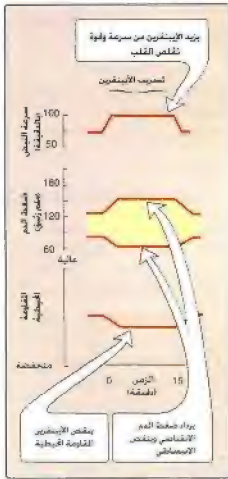
ترتبط مقلدات الفعل المباشر مع المستقبلات الأدرينية دون أن تتداخل مع العصبون قبل المشبك، ببتدئ تفعيل المستقبل تركيب مراسيل ثانوية وإشارات خلوية تالية، تستعمل هذه العوامل على نحو واسع سريرياً.

A. الأبينيفرين Epinephrine

يُعد الأبينيفرين واحداً من أربع من الكاتيكولامينات: الأبينيفرين، النورأبينيفرين، والدوبامين والسيروتونين، المستعمل على نحو شائع في المعالجة. توجد البكتيكولامينات الثلاثة الأولى على نحو طبيعي في الجسم، أما الأخير فهو تركيبى. يتتركب الأبينيفرين من النورأبينيفرين في لب الكظر وينتحر إلى الدوران مع كميات صغيرة النورأبينيفرين. يتداخل الأبينيفرين مع كل من مستقبلات ألفا وبيتا. في جرعاته المنخفضة تسيطر تأثيراته بيتا (الموسعة للأوعية) على الجملة الوعائية، بينما في الجرعات العالية تكون تأثيرات ألفا (تنقبض وعائي) هي الأقوى.

1. الأفعال

ه. القلبية الوعائية: إن الأفعال الرئيسية للأبينيفرين تكون على الجملة القلبية الوعائية، حيث يقوى تقلص عضلة القلب [مؤثر إيجابي على التقلص العضلي]



الشكل 9.6

التأثيرات القلبية الوعائية للتسريع الودي
جرعات منخفضة من الأبينفرين

القلبي inotropic: فعل β_1 ويزيد سرعة التقلصات تأثير إيجابي على الميكانيكية Chronotropic: فعل β_1 لذلك يزداد نتاج القلب. نتيجة هذه التأثيرات يزداد استهلاك الأكسجين من عضلة القلب. يقيض الأبينفرين الشريينات في الجلد، والأغشية المخاطية والأحشاء (تأثيرات α)، ويوسع الأوعية الذمعية للحد من وانعكاسات الهيكلي (تأثيرات β_2). يتناقص جريان الدم الكلوي. لذلك يكون التأثير التراكمي بزيادة ضغط الدم الانقباضي، مقترناً مع تناقص قليل في ضغط الدم الانبساطي (الشكل 9-6).

ب. الجهاز التنفسي: يسبب الأبينفرين توسعاً قسبياً قوياً بفعله المباشر على العضلات المس القصبية (تأثير β_2). يفرج هذا الفعل التقبض القصبي الحاصل بفعل تحسسي أو محرض بالهستامين، في حالة الصدمة التأقية قد يكون ذلك منقذاً للحياة. يفرج الأبينفرين الزلة التنفسية بسرعة عند الأشخاص الذي يعانون من الربو الحادة، ويزيد حجم المدي Tidal Volume (حجم الغازات التي يتم استنشاقها وزيهرها). يثبط الأبينفرين أيضاً تحرر وسائط التحسس كالهستامين من الخلايا البدينة.

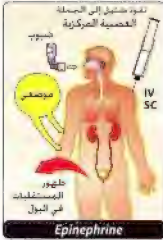
ج. فرط سكر الدم: يمتلك الأبينفرين تأثيراً هاماً في رفع سكر الدم بسبب إزدياد انحلال الغليكوجين في الكبد (تأثير β_2) وزيادة تحرر الغلوكاغون (تأثير β_2) وتناقص إطلاق الأسونين (تأثير α_2). تحدث هذه التأثيرات عبر آلية cAMP.

د. تحلل الشحم: يتبدى الأبينفرين تحلل الشحميات من خلال نشاطه المقلد على مستقبلات بيتا في الأنسجة الشحمية، التي تزيد من مستويات cAMP عند تقبل الأدينيليل الحلقي. ينه cAMP إنزيم الليياز الهرموني الذي يحمله ثلاثي أسيل غليسيرول إلى حموض دهنية وجليسيرول.

2. التحولات الحيوية: يستقلب الأبينفرين كريمة الكاتيكولامينات بواسطة سبيلين إنزيميين: MAO وCOMT الذي يمتلك S-أدينوزول ميثيونين كتميم (الشكل 3-6). توجد المستقبلات النهائية في البول على شكل ميتانفرين وحمض الفينيل ميثيليك. لاحظ: يحتوي البول أيضاً نورميتانفرين كناتج لاستقلاب التورابينفرين.

3. الاستعمالات العلاجية:

أ. تشنج العضلات: يعد الأبينفرين الدواء الرئيسي المستعمل في المعالجة الإسعافية لأي مشكلة في السبيل التنفسي يكون فيها التقبض القصبي ناتجاً عن نقص التبادل التنفسي. لذلك يعد التورابينفرين الدواء المختار في معالجة الربو الحاد والصدمة التأقية، حيث يحدث تحسناً عظيماً في التبادل التنفسي خلال بضع دقائق من إعطائه تحت الجلد. يمكن إعادة إعطائه بعد بضع ساعات، ولكن حالياً يفضل إعطاء مقلدات بيتا β_2 الانتقائية مثل الألبوتيرول Albuterol في المعالجة المزمنة للربو بسبب حلول مدة فعلها وضآلة تأثيرها المتنبه للقلب.



الشكل 10.6
الحراك الدوائية للإبينفرين.

- b. الزرق: قد يستعمل محلول الأبينفرين ١% موضعياً في طب العين لإنقاص ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية، فهو ينقص إنتاج الخلط المائي من خلال تقبض أوعية الجسم الهدبي.
- c. الصدمة التأقانية: يُعد الأبينفرين الدواء المختار في معالجة النظم الأول من تفاعلات فرط الحساسية ضد المستأرجات.
- d. توقف القلب: يمكن استعمال الأبينفرين لاستعادة نظم القلب عند توقفه بغض النظر عن السبب.
- e. في التخدير: تحتوي محاليل المخدرات الموضعية عادة على واحد بالمائة ألف من الأبينفرين الذي يزيد من مدة فعلها، وذلك من خلال إحداثه لتقبض الأوعية في مكان الحقن مما يبطئ المخدر الموضعي فيه لفترة أطول قبل امتصاصه إلى الدوران واستقلابه. يمكن استعمال المحاليل الضعيفة جداً من الأبينفرين (١/100,000) موضعياً لتقبض أوعية الأوعية المخاطية للسيطرة على نز الشعيرات الدموية.

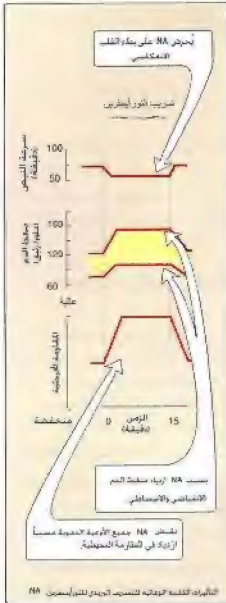
4. الحركات الدوائية: الأبينفرين ذو بدء سريع ومدّة فعل قصيرة (بسبب التحرق السريع). يعطى في الحالات الإسعافية حقناً وريدياً للاستفادة من سرعة بدء تأثيره. قد يعطى أيضاً حقناً تحت الجلد أو بالأنبوب داخل الرغامى أو إنشافاً أو موضعياً في العين (شكل 10-6). الإعتطاء الفموي غير فعال لأن الأبينفرين والكاتيكولامينات الأخرى تتعطل بالإنزيمات المعوية. تطرح المستقلبات فقط في البول.

5. التأثيرات الضائرة

- a. اضطرابات في الجملة العصبية المركزية: بسبب الأبينفرين تأثيرات ضائرة في CNS تتضمن القلق، الخوف، والتوتر، والصداع والرجفان.
- b. الزرق: قد يسبب الدواء نزفاً دماغياً نتيجة ارتفاع ضغط الدم.
- c. اضطرابات نظم قلبية: قد يسبب الأبينفرين اضطرابات نظم قلبية وخاصة إذا كان المريض يتناول الديجيتال.
- d. وذمة الرئة: قد يسبب الأبينفرين وذمة رئوية.

6. التداخلات

- a. خطر الدرقية: قد يعزز الأبينفرين من الأفعال القلبية الوعائية عند المرضى المصابين بفرط الدرقية. عند الحاجة للأبينفرين عند مثل هؤلاء الأشخاص فيجب إنقاص الجرعة. يبدو أن الآلية تتضمن زيادة إنتاج المستقلبات الأدرينية في الأوعية الدموية عند المصابين بفرط الدرقية مما يؤدي لاستجابة مفرطة الحساسية.
- b. الكوكايين: يوجد Cocaine. فإن الأبينفرين يفاقم الأفعال القلبية الوعائية بسبب قدرته الكوكايين على منع إعادة قبض الكاتيكولامينات إلى العصيون الأدريني، لذلك يبقى الأبينفرين، كالنورأبينفرين، عند المستقبل لفترة زمنية أطول (شكل 8-6).
- c. السكري: يزيد الأبينفرين تحرر المخزون الداخلي من الجلوكوز. عند مريض السكري قد يتطلب الأمر زيادة جرعة الإنسولين.



الشكل 11.6

التأثيرات القلبية الوعائية للتسريب الوريدي للـ NA للـ نورأبينيفرين

د. حاصرات بيتا؛ إنها تمنع تأثير الأبينيفرين على حاصرات بيتا تاركة تنبيه مستقبل ألفا بدون معاكسة مما يسبب زيادة في المقاومة الوعائية المحيطية وضغط الدم.

ه. المخدرات الإنشافية: تزيد تحسيس القلب لتأثيرات الأبينيفرين مما يسبب تسرعاً.

B. النورأبينيفرين Norepinephrine

بما أن النورأبينيفرين وسيط عصبي في الأعصاب الأدرينية، فإنه يجب نظرياً أن يثبه جميع أنماط المستقبلات الأدرينية. في الممارسة، عندما يعطى الدواء عملياً بجرعاته العلاجية فإن مستقبل α الأدريني هو الأكثر تأثراً.

1. الأفعال القلبية الوعائية

أ. تقبض الأوعية الدموية: يسبب النورأبينيفرين ازدياداً في المقاومة المحيطية نتيجة تقبض الأوعية في غالبية الأسرة الوعائية، التي تشمل الكلية (تأثير α). يزداد كل من الضغط الدموي الانقباضي والانقباضي (شكل 11-6). لاحظ: يسبب النورأبينيفرين تقبضاً أكبر من الأبينيفرين لأنه لا يعاوض بتوسع وعائي بتوسط مستقبلات β_2 في الأوعية الدموية التي تروي العضلات الهيكلية. إن الفعالية الضعيفة للنورأبينيفرين نحو مستقبلات بيتا 2 ضعيفة وتفسر أيضاً لماذا لا يفيد في معالجة الربو.

ب. منعكس مستقبلات الضغط: يثبه النورأبينيفرين القلوصية القلبية في المنسج القلبي المعزول، ولكن هذا التثبي في الأحياء *in vivo* تنبيه قليل. وهذا ناتج عن ازدياد ضغط الدم الذي يحرض ازدياداً انعكاسياً في فعالية الميهم عبر تنبيه مستقبلات الضغط. يبطئ القلب الانعكاسي هذا يكشف معاكسة الأفعال الوضعية للنورأبينيفرين في القلب على الرغم من أن المنعكس المعاوض لا يؤثر على التأثير الإيجابي المقوي لقلوصية القلب (شكل 6-11).

ج. تأثير الأتروبين قبل العلاج: إذا أعطي الأتروبين، الذي يحصر نقل التأثيرات البهيمية، قبل النورأبينيفرين فسيكون تنبيه النورأبينيفرين للقلب على شكل تسرع قلبي بشكل مؤكد.

2. الاستعمالات العلاجية: يستعمل النورأبينيفرين لمعالجة الصدمة، لأنه يزيد من المقاومة الوعائية ولذلك يزيد ضغط الدم، ولكن يفضل الميتارامينول Metaraminol لأنه لا ينقص جريان الدم إلى الكلية كما يفعل النورأبينيفرين. لا تعد الأفعال الأخرى للنورأبينيفرين هامة سريرياً، فهو لا يستعمل أبداً في الربو ولا مع المخدر الموضعي، إنه مقبض وعائي قوي ويسبب تسرب الدم من الوعاء إلى النسيج في مكان الحقن. [لاحظ: عندما يستعمل النورأبينيفرين كدواء فيدعى أحياناً ليفارترينول Levarterenol].

3. الحرائك الدوائية: يمكن أن يعطى النورأبينيفرين بالوريد للحصول على بدء تأثير سريع. مدة تأثيره 2-1 دقيقة بعد انتهاء التسريب، يمتص بشكل قليل بعد الحقن تحت الجلد ويتخرب في الأمعاء إذا أعطي عبر الفم. استقلابه يشبه الإبينيفرين.

4. **التأثيرات الضائرة:** تشبه تأثيرات الأبينفرين، بالإضافة إلى أن النورأبينفرين قد يسبب شحوباً وتسلسخاً في الجلد على طول الوريد الحقون (بسبب التقيض الوعائي الشديد).

C. إيزوبروتيرنول Isoproterenol

هو كاتيكول أمين تركيبه مباشر الفعل يشبه بدرجة مسيطرة كلاً من المستقبلات الأدرينية β_1 و β_2 . وتعتبر عدم انتناليته إحدى سلياته والسبب في عدم استعماله علاجياً، وفله على مستقبلات ألفا غير هام.

1. الأفعال

a. **القلبية الوعائية:** يعد الأيزوبروتيرنول منبهاً قلبياً شديداً فيزيد من سرعة وقوة التضص فيزيد من نتاج القلب (شكل 12-6). ومفاعيلته تشابه الأبينفرين في هذا الفعل، لذلك يقيد في معالجة الحصار الأذيني البطيئي وتوقف القلب، يوسع الأيزوبروتيرنول أيضاً شريينات العضلات الهيكلية (تأثير β_2) مما ينتج عنه تناقص المقاومة المحيطة، ويسبب تأثيراته القلبية المنبهة فريماً يزيد قليلاً من ضغط الدم الانقباضي، ولكنه ينقص على نحو كبير من وسطي ضغط الدم وضغط الدم الانبساطي (الشكل 12-6).

b. **الرونية:** يسبب توسعاً قسبياً عميقاً وسريعاً، (تأثير β_2 ، الشكل 13-6). يعد الأيزوبروتيرنول ذا فعالية مشابهة للأبينفرين ويخفف التوبة العادة من الربو بسرعة عندما يؤخذ إنشاقاً (الطريق الموصى به). يدوم هذا الفعل لساعة واحدة ويمكن تكرار الجرعة.

c. **تأثيرات أخرى:** تشعل أفعاله الأخرى على مستقبلات بيتا زيادة سكر الدم وتحلل الشعم وقد يكون ذلك واضحاً ولكنه غير هام سريرياً.

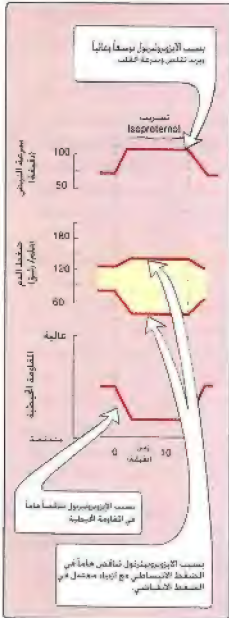
2. **الاستعمالات العلاجية:** نادراً ما يستعمل الأيزوبروتيرنول الآن كموسع قسبي في الربو، قد يستعمل لتثبية القلب في الأوضاع الإنعافية.

3. **الجرانك الدوائية:** يمتص الأيزوبروتيرنول جهازياً من مخاطية تحت اللسان، ولكن امتصاصه يكون أكثر موثوقية عندما يعطى حقناً أو بالإرذاذ الإنشافي، وهو يعد ركيزة هامشية لـ COMT ولا يؤثر عليه MAO.

4. **التأثيرات الضائرة:** تعتبر التأثيرات الضائرة للإيزوبروتيرنول مشابهة للأبينفرين.

D. الدوبامين Dopamine

هو دليمة استقلابية مباشرة للنورأبينفرين، توجد على نحو طبيعي في CNS في العقد القاعدية حيث يعمل كناتل عصبي، بالإضافة لوجوده في لب انكظر، يمكن أن يفعل الدوبامين المستقبلات الأدرينية ألفا وبيتا، فمثلاً الجرعات العالية منه تسبب تنقيضاً وعائياً بتنشيط مستقبلات α_1 ، بينما الجرعات المنخفضة تنبه مستقبلات β_1 القلبية، أيضاً، فإن المستقبلات الدوبامينية D_1 و D_2 التي تختلف عن مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية تتواجد في المساريقا المحيطة والأنسرة الوعائية الكلوية حيث يسبب ارتباط الدوبامين توسعاً وعائياً، تتواجد مستقبلات D_2 أيضاً في العصبونات الأدرينية قبل المشبكية، حيث يتداخل تثليلها مع إطلاق النورأدرينالين.



الشكل 12.6

التأثيرات القلبية الوعائية للتسريب الوريدي للأيزوبروتيرنول isoproterenol

1. أفعال الدوبامين

ه. القلبية الوعائية، يمتلك الدوبامين فعلاً منبهاً لمستقبلات β_1 القلبية فيؤدي تأثيرات في قوة التقلص القلبي واليقاظة (الشكل 13-6). يعمل الدوبامين بجرعاته العالية جداً بمستقبلات ألفا الوعائية مسبباً تضيقاً وعائياً.

و. الكلية والأعضاء: يوسع الدوبامين الشريينات الكلوية والحشوية من خلال تفعيل المستقبلات الدوبامينية فيزيد ذلك من جريان الدم للكليتين والأعضاء الأخرى (الشكل 13-6). لا تتأثر هذه المستقبلات بالأدوية الحاصرة لألفا أو بيتا. لذلك يفقد الدوبامين سريريًا في معالجة الصدمة، التي قد تؤدي فيها زيادة هامة في نشاط الودي إلى تنسوية وظيفية الكلية. [لاحظ: أن مستقبلات دوپامين مماثلة قد وجدت في العقد الذاتية وفي الجملة العصبية المركزية].

2. الاستعمالات السريرية: يعتبر الدوبامين الدواء المختار لمعالجة الصدمة ويعطى تسريباً مستمراً، فيرفع ضغط الدم من خلال تثبيع مستقبلات β_1 في القلب لزيادة نتاجه ومستقبلات α_1 على الأوعية الدموية لزيادة المقاومة الوعائية المحيطية. كذلك، إنه يعزز إرواء الكلية والمناطق الحشوية كما وصف أعلاه. يعزز ازدياد جريان الدم إلى الكلية من معدل الرشع الكبلي ويسبب إدراةً للصوديوم، وهذا يستمر الدوبامين مفضلاً على التورابيينفرين الذي ينقص من الإمداد الدموي للكلية وقد يسبب توقف عملها.

3. التأثيرات الضائرة: تسبب الجرعة المفرطة من الدوبامين نفس تأثيرات تنبيه الودي. يستقبل بسرعة إلى حمض هوموفانيليك بواسطة MAO و COMT مما يجعل تأثيراته الضائرة (غثيان، فرط ضغط الدم، اضطراب نظم قلبي) قصيرة الأمد.

E. دوبوتامين Dobutamine

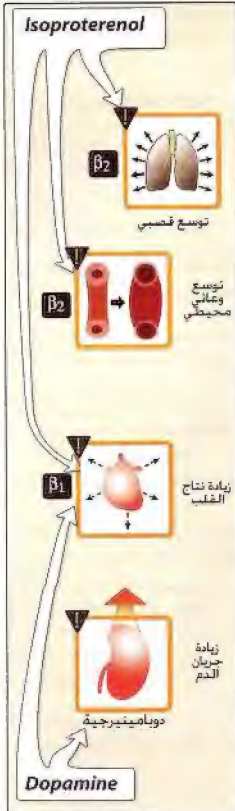
1. الأفعال: هو كاتيكولامين تركيبياً مباشر الفعل ذو فعل مقلد β_1 ، متوافر على شكل مزيج عنقودي Racemic Mixture، تمتلك أحد مزامراته الفراغية Stereoisomers فعالية تنبيهية. إنه يزيد سرعة القلب ونتاجه مع بعض التأثيرات الوعائية.

2. الاستعمالات العلاجية: يستعمل الدوبوتامين لرفع نتاج القلب في قصور القلب الاحتقاني (من 192) كما يدعم القلوصية بعد جراحات القلب، يزيد الدواء من نتاج القلب مع تبدل قليل في سرعته ولا يزيد من متطلبات استهلاك الأكسجين على نحو هام من شل عضلة القلب، وهذا ما يميزه عن باقي الأدوية المحاكية للودي.

3. التأثيرات الضائرة: يجب أن يستعمل الدوبوتامين بحذر عن المصابين بالرجفان الأذيني، لأنه يزيد من الناقلية الأذينية البطينية. يباقي التأثيرات الضائرة هي نفسها المشاهدة بالأبينفرين. قد يتطور التحمل بالاستعمال المطول.

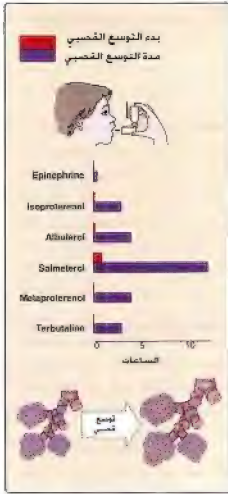
F. أوكسي ميتازولين Oxymetazoline

مقلد أدريني تركيبياً مباشر الفعل يفعل كلاً من مستقبلات α_1 و α_2 ، يستعمل بشكل رئيسي موضعياً في العين أو الأنف كمضيق وعائى. ويوجد في الكثير من البخاخات الأنفية المضادة للاحتقان قصيرة الأمد، وكذلك في القطرات العينية التي تعطى للتخفيف من احمرار العين المرتبط بالسباحة ونزلات البرد والعدسات اللاصقة. آليّة فعلة في التثبيع المباشر لمستقبلات α المغذية لمخاطية الأنف والملتحمة لتقليل



الشكل 13.6

الأفعال الهامة سريريًا للإيزوبروترينول والدوبامين



الشكل 14.6

بدء وحدة التأثير الموسع للقصبات للمقلدات الأدرينية الإنشافية

جريان الدم وتخفيف الاحتقان. يتمتع إلى الدوران الجهازى بغض النظر عن طريق الإعطاء وقد يسبب عصبية، وصداعاً، واضطراباً في النوم. عندما يعطى عبر الأنف قد تحدث حرقة في المخاطية الأنف وعطاس. قد يحدث احتقان مرئى بالاستعمال طويل الأمد.

G. الفينيل إيفرين Phenylephrine

هو دواء أدريني تركيبي مباشر الفعل يرتبط بشكل أساسي مع مستقبلات ألفا، ويفضل مستقبلات α_1 أكثر من α_2 . وهو ليس مشتق كاتيكولي لذلك لا يعد ركيزة لعمل COMT. إن الفينيل إيفرين مقبض للأوعية لذلك يرفع كلاً من الضغط الدموي الانتقائى والانسساطى. لا يؤثر على القلب بحد ذاته ولكنه يحرض على بدء القلب الانعكاسى عند إعطائه حقناً. يستعمل غالباً موضعياً على الأغشية المخاطية للأنف وفي الحاميل العينية لتوسيع العدقة. يعمل الفينيل إيفرين كمضاد احتقان أنفى ويسبب تقبضاً وعائياً مديداً. يستعمل الدواء لرفع ضغط الدم لإنهاء نوب تسرع القلب فوق البطينية (تسرع قلب ينشأ من الوصل الأذيني البطيني والأذينة). تسبب الجرعات الكبيرة منه صداعاً يفرط ضغط الدم وعدم انتظام قلبي.

H. ميثوكسامين Methoxamine

هو دواء أدريني تركيبي مباشر الفعل يرتبط بشكل رئيسي مع مستقبلات ألفا، حيث يفضل الارتباط مع α_1 . يرفع الميثوكسامين ضغط الدم عن خلال تنبيه مستقبلات α_1 في الشريكات مسبباً تقبضاً وعائياً، مما يسبب ازدياداً في المقاومة الوعائية المحيطية. ويسبب تأثيراته على العصب البهم فإن الميثوكسامين يستعمل مريبياً لتهدة نوب تسرع القلب فوق البطيني الإنشاي. يستعمل أيضاً للقلب على هبوط الدم خلال الجراحة التي يستعمل فيها الهالوثان كمخدّر. وخلافاً لمعظم الأدوية الأدرينية الأخرى، فإن الميثوكسامين لا يعمل لإحداث اضطرابات نظم قلبية الأمر الذي يعدّ حساساً في التخدير العام. تتضمن تأثيراته الضائرة صداعاً يفرط ضغط الدم وإقياءات.

أ. كلونيدين Clonidine

هو مقلد α_2 يستعمل لتخفيض ضغط الدم الأساسي نتيجة فعلة على الجملة العصبية المركزية (ص 223). يمكن أن يستعمل لتخفيف الأعراض الناجمة عن سحب الأفيونات أو البنزوديازيبينات. يؤثر الكلونيدين مركزياً فيشط المراكز المحركة الوعائية الودية مخفضاً بذلك التدفق الودي إلى المحيط.

ل. ميتابروتيرينول Metaproterenol

على الرغم من أنه مشابه كيميائياً للابيزوبروتيرينول ولكنه ليس كاتيكولامين. وهو يقاوم الأمثلة بال COMT. قد يعطى فموي أو إنشاقاً. يؤثر الدواء على مستقبلات β_2 بشكل رئيسي فيؤثر قليلاً على القلب. يسبب الميتابروتيرينول توسعاً في القصبات ويحسن وظيفة المسلك الهوائي. يقيد هذا الدواء كموسع قصبي في معالجة الربو وفي معاكسة التشنج القصبي (شكل 14-6).

K. البوتيرول، بيربوتيرول والتيربوتالين

هي مقلدات [2] ذات فعل قصير الأمد تستعمل على نحو رئيسي كموسعات قصبية وتعمل إنشاقاً بجزرة مقيسة (الشكل 14-8). وبالمقارنة مع المقلدات الأدرينية بيتا غير الانتقائية كالثابتايربوتيرينول، فإنها تسبب توسعاً قصبياً مكافئاً مع تلبية قلبي قليل.

L. السالمتيرول والقورموتيرول Salmeterol and Formoterol

هي موسعات قصبية انتقائية لمستقبلات [2] الأدرينية مديدة المفعول. وتعمل جرعة استنشاقية واحدة مقاسة، بجهاز إنشاق البودرة الجافة مثلاً، مفعول توسع قسبي مستمراً إلى 12 ساعة، في حين يوم تأثير الألبوتيرول أقل من ثلاث ساعات. وبخلافه للفورموتيرول، فإن للسالميتيرول بدء فعل متأخر (شكل 14-8). لا يوصى بإعطاء هذه العوامل كمعالجة وحيد بينما تكون فعالة جداً بالمشاركة مع الستيرويدات القشرية. كلا الدوائين هو الدواء المختار للربو الليلي عند المرضى العرضيين الذين يتناولون أدوية الربو الأخرى.

V. المقلدات الأدرينية غير مباشرة الفعل

تسبب هذه الأدوية إطلاق النورأبينفرين من النهايات قبل المشبكية أو تحبط قبضه (الشكل 6-8). فهي تنهي تأثيرات النورأبينفرين داخلي المنشأ، ولكن هذه الأدوية لا تؤثر مباشرة على المستقبلات بعد المشبك.

A. الأمفيتامين Amphetamine

غالباً ما يعتقد المدمنون عليه خطأً أن تأثيره المركزي المتبهي هو الوحيد، ولكنه يؤثر من ضغط الدم على نحو هام بفعل مقادير أضعاف في الأوعية الدموية إضافة لتأثيرات منبهة كئيبة في القلب، تتوسم تأثيراته المحيطة من خلال حصر قبضه النورأبينفرين الإطلاق الخلوي للكاتيكولامينات المخزنة، لذلك يعتبر الأمفيتامين دواءً أدرينياً غير مباشر الفعل، توهضت تأثيراته واستعمالاته في فصل منبهات الجملة العصبية المركزية (ص 119). إن تأثيراته المنبهة لا CNS ولشقاته أدى لاستعماله في معالجة فرط النشاط عند الأطفال، والتموم الانتابي وضبط الشهية، يجب احتساب استعماله في الحمل بسبب تأثيراته الضائرة على تطور الجنين.

B. التيرامين Tyramine

التيرامين غير مفيد من الناحية السريرية، ولكنه يوجد في الطعام المختر من الجبن الناضج وخمر Chianti (راجع مبيعات MAO ص 145). وهو منتج ثانوي Byproduct لاستقلاب التيرازين. في الحالة الطبيعية يتأكسد بانزيمات MAO في السبيل الهضمي، ولكن إذا تناول المريض مثبطات MAO، فقد تحدث لديه توب رافعة للتوتر الوعائي. كما في الأمفيتامين، يستطيع التيرامين الوصول إلى النهاية العصبية ويثير النورأبينفرين المخزن، حيث تؤثر الكاتيكولامينات المتحررة على المستقبلات الأدرينية.

C. الكوكايين Cocaine

يقدر الكوكايين من بين المخدرات الموضعية بقدرته على حصر $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ الخلية (الضرورية للقبض الخلوي للنورأبينفرين) على الغشاء الخلوي للعضيون الأدريني.

ثم يتراكم النورإبينفرين في المساحة المشبكية مما يؤدي إلى تحسسين النفاذ الودي وتقوية أفعال الإبينفرين والنورإبينفرين. لذلك، تغطي جرعات صغيرة من الكاتيكولامينات تأثيرات مضغطة جدا عند شخص يتناول الكوكايين بالمقارنة مع ما يحدث عند غيرهم. وكذلك يزيد مدة تأثير الإبينفرين والنورإبينفرين. وكالأمفيتامينات، يمكنها رفع ضغط الدم بأفعال مقددة لألفا وتأثيرات منبهة لببتا. (لاحظ: نوقش الكوكايين كمثبه عصبي مركزي ودواء قابل للإدمان في ص 118).



الشكل 15-6

بعض التأثيرات الضائرة للمقلدات الأدرينية.

VI. المقلدات الأدرينية المزوجة الفعل

تعرض الأدرية المزوجة الفعل على إطلاق النورإبينفرين من النهايات قبل المشبكية، وتفعيل المستقبلات الأدرينية في الأغشية بعد المشبكية.

A. الإيفدرين Ephedrine والسودوفدرين Pseudoephedrine

هما قهويان نباتيان يحضران صناعياً. يمتلكان فعلاً أدرينياً معزجاً. لا يطلقان النورإبينفرين المخزن من النهايات العصبية فقط (الشكل 8-6) وإنما أيضاً ينبهان مباشرة كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا. يتكو ذلك أفعال أدرينية متنوعة شبيهة بتلك التي تحدث بالأمفيتامين، ولكنها أقل فاعلية. كل من الدوائين ليس كاتيكول. وهما ركيزة ضعيفة للإنزيمات COMT, MAO. لذلك يمتلكان فعلاً مديداً. يمتص الدواء إن بشكل جيد بالطريق الفموي وينفذ إن إلى الجملة العصبية المركزية، ولكن السودوفدرين أقل تأثيراً على الجملة العصبية المركزية. يطرح الإيفدرين بدون تبدل في البول، أما السودوفدرين فيخضع لاستقلاب كبدي غير تام قبل أن يطرح في البول. يرفع الإيفدرين ضغط الدم الانقباضي والانقباضي من خلال تضيق الأوعية الدموية وتنبيه القلب. يسبب الإيفدرين توسعاً قسبياً ولكنه في ذلك أبطأ وأقل فاعلية من الإيبينفرين أو الأيزوبروبترينول. ولذلك يستعمل أحياناً على نحو وقائي في المعالجة المزمنة للربو للوقاية من التوب بدلاً من معالجة التوب العادة. يعزز الإيفدرين التلصص ويحسن الوظيفة الحركية في الوهن العضلي الوبخ، خاصة عندما يستعمل مع مضادات الكولين إسترواز (ص 50). يسبب الإيفدرين تشبهاً خفيفاً للجملة العصبية المركزية مما يزيد اليقظة وينقص التعب ويمتد النوم. كما أنه يحسن أداء الرياضيين. استعمل الإيفدرين في معالجة الربو، وكمضاد للاحتقان الأنفي (بسبب فعله المتضيق الوعائي)، ولفرج ضغط الدم. أما السودوفدرين فيستعمل بشكل رئيسي لمعالجة احتقان الأنف والجيوب واحتقان تغير أوستاش. [لاحظ: قد تناقص الاستعمال السريري للإيفدرين نتيجة توافر عوامل أفضل وأكثر فاعلية مع تأثيرات ضائرة أقل.] خطرت المستحضرات العشبية الحاوية على الإيفدرين (وخاصة الحاوية على الإيندرا) من قبل FDA في نيسان 2004 بسبب التفاعلات القلبية الوعائية المهددة للحياة. أما السودوفدرين فإنه يتحول إلى ميتامفيتامين بشكل غير قانوني، ولذلك فإن المنتجات الحاوية على السودوفدرين تخضع لتقيد معينة ويجب أن لا تصرف إلا بموجب وصفة طبية.

تلخص الأشكال 15-6 و 16-6 و 17-6 الميزات الهامة للعوامل الأدرينية.

النسيج	نوع المستقبل	الفاعل	الأفعال المعاكسة
القلب			
• الجيب والعقدة الأذنية السطحية	β_2	↑ الذاتية	
• سبيل النقل	β_1	↑ سرعة النقل الذاتية	مستقبلات كولينية
• الألياف العضلية	β_1	↑ التقصمية الذاتية	مستقبلات كولينية
الألياف العضلية للمساء	β_2	توسع وعائي	مستقبلات α الأدرينية
العضلات للمساء القلبية	β_2	توسع قضيبي	مستقبلات كولينية
الكلى	β_1	↑ تحرير الريلين	مستقبلات α الأدرينية
الكبد	β_2	↑ استقلاب السكر كحلل الشحوم	مستقبلات α الأدرينية
النسيج الدهني	β_3	↑ حلل الشحوم	مستقبلات α الأدرينية
العضلات الهيكلية	β_3	↑ قبط البوتاسيوم، خلل الفليكوجين	-
العضلة الليفية العينية	β_2	توسع بترابين العضلات الهيكلية	مستقبلات كولينية
السبيل الودي	β_2	ارتخاء	مستقبلات كولينية
المرارة	β_2	ارتخاء	مستقبلات كولينية
العضلة القلبية للمناعة	β_2	ارتخاء	مستقبلات كولينية
الرحم	β_2	ارتخاء	أوكسيتوسين

الشكل 18-6

ملخص لمستقبلات بيتا الأدرينية.

الدواء	نوع المستقبل	الاستعمالات العلاجية
Epinephrine	ألفا 1، ألفا 2 بيتا 1، بيتا 2	البرو كفاء الزرق المفتوح الزاوية الصدمة القلبية في التعزيز الوضعي لجريد من فعل أهدر للوضعي
Norepinephrine	ألفا 1، ألفا 2 بيتا 1	معالجة الضخمية
Isoproterenol	بيتا 1، بيتا 2	عندة قلبي
Dopamine	Dopaminergic بيتا 1، ألفا 1	معالجة الضخمية معالجة فشل القلب الاحتقاني إزاحة لضغط الدم
Dobutamine		معالجة فشل القلب الاحتقاني
Oxymetazoline	بيتا 1	مضاد احتقان أنفي
Phenylephrine	ألفا 1	مضاد احتقان أنفي إزاحة لضغط الدم
Methoxamine	ألفا 1	معالجة تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي
Clonidine	ألفا 2	معالجة لارتفاع ضغط الدم
Metaproterenol	بيتا 1، بيتا 2	معالجة تشنج القصبات والربو
Albuterol Pirbuterol Terbutaline	بيتا 2	معالجة تشنج القصبات القصيرة الأمد
Salmeterol, Formoterol	بيتا 2	معالجة تشنج القصبات الطويلة الأمد
Amphetamine	ألفا 1، بيتا 1، CNS	عندة لجمعية العصبية المركزية يعالج به الانشغال الاضطراب بكاربة نفس الانتباه والنوم الانشبابي ويستعمل لتحسين الشهوة
Ephedrine	ألفا 1، بيتا 1، CNS	معالجة الربو مضاد احتقان أنفي إزاحة لضغط الدم

الكاتيكولامينات

- ذات بدء فعل سريع
- صمد فعل قصيرة
- لا تعطي فمويًا
- لا تلتفد الحاجز الدموي الدماغي

أمينات غير كاتيكولية

- ذات فعل طويل
- تعطي فمويًا

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.6 مريض عمره 68 عاماً حضر لتقسم الإسعاف مصاباً بقصور قلب حاد. قررت أن هذا المريض يحتاج لمعالجة دوائية فورية لتحسين وظيفة القلب، أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر فائدة؟

- A. Albuterol
- B. Dobutamine
- C. Epinephrine
- D. Norepinephrine
- E. Phenylephrine

2.6 أي من الأدوية التالية غالباً ما تكون موجودة في علاجات انسداد

الأنف؟

- A. Albuterol
- B. Atropine
- C. Epinephrine
- D. Norepinephrine
- E. Phenylephrine

3.6 أي من الأدوية التالية تنقص جريان الدم الجدي ويزيد جريان الدم للعضلات الهيكلية وشفوة وسرعة القلوصية القلبية عند إعطائه وريدياً؟

- A. Epinephrine
- B. Isoproterenol
- C. Norepinephrine
- D. Phenylephrine
- E. Terbutaline

4.6 تمثل الدائرتين التاليتين قطر الحذقة في عين واحدة قبل وبعد التطبيق الموضعي للدواء X.



أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يكون الدواء X؟

- A. Physostigmine
- B. Acetylcholine
- C. Terbutaline
- D. Phenylephrine
- E. Isoproterenol

الجواب = B. يزيد الدوبوتامين من إنتاج القلب بدون زيادة هامة في سرعة القلب وهذا وضع صعب في قصور القلب، لا يستعمل الأبينفرين في قصور القلب لأنه يزيد سرعة القلب بشكل كبير. يثقل كل من البورابينفرين والفينيل إيفرين خصائص هامة كمفيد D.1 ما يزيد ضغط الدم ويحسن لامتصاص القلب، إن يزيد الألبوتيرول من قلوصية القلب في القلب الفاسد لكونه مُقلداً أنظافياً لمستقبل β2.

الجواب = C. ينض الفينيل إيفرين للشدة لأنها الأعشيش الحاطية الأنفية لذلك ينض ضلوصة الطرق الهوائية. ينض أيضاً كل من الأبينفرين والبورابينفرين الحاطيات ولكن فعلها قصير جداً. إن الألبوتيرول مقلد β2 ولا يثقل له تأثير على الحاطية. يخفف الأتروبين فقط الحاطيات ولكنه لا يزيد حجم الحاطية.

الجواب = A. يله الأبينفرين خارجي المنشأ كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا على نحو متساوي ما يؤدي لنقبض الأوعية الدموية في الشجة مثل الجلد وتوسع الأوعية الدموية الأخرى في الأنسجة مثل العضلات الهيكلية. يمتلك الأبينفرين تأثيرات إيجابية على التقلص العضلي القلبي وسرعته إن التورابينفرين خارجي المنشأ يفيض فقط الأوعية الدموية وينسب تسرعاً قلبياً انعكاسياً بسبب امتلاكه خصائص منبهة أدرينية ألفا قوية. يثقل الفينيل إيفرين تأثيرات مشابهة الألبوتيرول بتثبيته مستقبلات بيتا ولا يسبب تنقبض عضلي للأوعية الجدية.

الجواب = D. الفينيل إيفرين هو الوحيد في القائمة الذي يوسع الحذقة، لأنه ينه مستقبلات ألفا كل من الأسيتيل كولين والتيرينوستممين يثقل الحذقة. لا تؤثر محصرات بيتا من التيرينوستممين والأيزوبرينيدول على قطر الحذقة.

المعاكسات الأدرينية Adrenergic Antagonists

١. نظرة عامة

ترتبط المعاكسات الأدرينية (التي تدعى أيضاً مُحصّرات أو حَالَات الودي) مع المستقبلات الأدرينية ولكنها لا تسبب التأثيرات داخل الخلووية المتأداة التي تتوسطها المستقبلات. تؤثر هذه الأدوية إما على نحو عكوس أو غير عكوس بارتباطها بالمستقبل، مما يمنع تفعيله المستقبل بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ. تصنف المعاكسات الأدرينية، على نحو شبيه بالمتلدرات، وفقاً إلى ألفتها نحو مستقبلات ألفا وبيتا في الجملة العصبية المحيطية. [لاحظ: المعاكسات التي تحصر مستقبلات الدوبامين هي أكثر أهمية في الجملة العصبية المركزية ولذلك ستذكر في ذلك الفصل (راجع صفحة 150)]. الأدوية المحصرة للمستقبل التي سوف تناقش في هذا الفصل ملخصة في الشكل 1-7.

١.١ العوامل المحصرة لألفا

تؤثر الأدوية المحصرة لمستقبلات ألفا الأدرينية على ضغط الدم بشكل عميق: ولأن انضبط الودي الطبيعي للأوعية يحدث بجزء كبير منه عبر أفعال مقلدة على المستقبلات ألفا الأدرينية، فإن حصر هذه المستقبلات يقلص من التوتر الودي للأوعية الدموية ويؤدي ذلك إلى تسريع قلبي ناتج عن خفض ضغط الدم. [لاحظ: أن مستقبلات بيتا التي تتضمن مستقبلات β_1 القلبية لا تتأثر بحصر ألفا]. تمتلك العوامل المحصرة لألفا مثل الفينوكسي بنزامين والفينوتولامين تطبيقات سريرية محدودة.

١.٢ الفينوكسي بنزامين Phenoxybenzamine

فينوكسي بنزامين هو دواء غير انتقائي يرتبط بشكل تكافؤي مع كل من مستقبلات ألفا 1 بعد المشبكة وألفا 2 قبل المشبكة (شكل 2-7). هذا الحصار غير قابل للعكس وغير تنافسي، والآلية الوحيدة لدى الجسم للتغلب على هذا الحصار هو بتركيب مستقبلات أدرينية جديدة. الأمر الذي يتطلب يوماً أو أكثر. لذلك نستخدم أفعال الفينوكسي بنزامين حوالي 24 ساعة بعد الإغطاء الوحيد. بعد حقن الدواء يتأخر حصر المستقبلات ألفا لضع ساعات وذلك لأنه يجب أن تخضع الجزيئة للحول الحيوي إلى شكل فعال.

١.٣ أفعاله

١. تأثيرات قلبية وعائية: بحصاره لمستقبلات ألفا يقي الفينوكسي بنزامين من التقيض الوعائي في الأوعية الدموية المحيطية بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ. يبرز نقص المقاومة المحيالية حدوث تسرع قلب انعكاسي. كذلك إن قدرته على حصر مستقبلات α_2 قبل المشبكة المنهكة في القلب تساهم في زيادة



الشكل 1.7

ملخص عن الأدوية المحصرة المؤثرة على قبط وإطلاق الناقل العصبي



الشكل 2.7

التعطيل القساضي لمستقبل α_1 الأدريني
بالفينوتوكسيني بنزامين.

تحتاج القلب، (لاحظ: حصر هذه المستقبلات سيؤدي إلى تحرير المزيد من النورإبينفرين الذي يثبه مستقبلات بيتا في القلب فيزداد نتاجه.) لذلك لم يفلح الدواء في الحفاظ على ضغط دم منخفض عند مرضى ارتفاع ضغط الدم وتوقف استعماله لهذه الغاية.

2. **معاكسة الأبينفرين:** تعاكس جميع محصرات ألفا الأدرينية الأفعال المقلدة لألفا 1 للأبينفرين، فهي توقف مثلاً فعله المقيض للأوعية، ولكنها لا تحصر التوسع الوعائي في الأمرة الوعائية الناتج عن تثبي β . لذلك ينقص ضغط الدم الجهازى استجابة لإعطاء الأبينفرين بوجود الفينوتوكسيني بنزامين (شكل 3-7). [لاحظ: أفعال النورإبينفرين لا تعاكس ولكنها تتنافس وذلك لأن فعل النورإبينفرين ينقصه التأثير الهام المقلد لبيتا على الأوعية]. لا يمتلك الفينوتوكسيني بنزامين تأثيراً على أفعال الأيزوبروتيرينول والذي هو مقلد نقي لبيتا (الشكل 3-7).

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل في معالجة ورم القواتم: الورم المفرز للكانيكولامين من الخلايا المشتقة من لب الكظر. قبل الاستئصال الجراحي للورم، يعالج المريض بالفينوتوكسيني بنزامين لمنع توب فرط ضغط الدم التي قد تنجم عن حركات المناظرة على النسج الورمي. يستعمل الدواء أيضاً في التدبير العلاجي المزمن لهذه الأورام وخاصة عندما تكون الخلايا المفرزة للكانيكولامين منتشرة وغير قابلة للاستئصال الجراحي، يكون الفينوتوكسيني بنزامين أو الفينوتولامين فعالان أحياناً في داء ريتو. ويمكن معالجة فرط المنعكسات الذاتية، والتي تهب لحدوث السكتة عند مرضى الشلل السفلي، بالفينوتوكسيني بنزامين.

3. **التأثيرات الضائرة:** قد يسبب الفينوتوكسيني بنزامين هبوط ضغط الدم الانتصابي Postural. وانسداد الأنف، غثيان وقيء، ويمكن أن يثبط القذف. قد يحرش الدواء أيضاً على تسرع القلب الانعكاسي بتوسط منعكس مستقبلات الضغط، لذلك يمنع استعماله عند المصابين بنقص التروية الإكليلية.

B. الفينوتولامين Phentolamine

خلافًا للفينوتوكسيني بنزامين، يثب الفينوتولامين حصاراً تنافسياً لمستقبلات α_1 و α_2 . بدوم فعله الدوائي حوالي أربع ساعات بعد الإعطاء الوحيد، ويسبب هبوط ضغط انتصابي ومعاكس الأبينفرين، كما يفعل الفينوتوكسيني بنزامين. إن التثبي القلبي والتسرع القلبي الانعكاسيين الحريضين بالفينوتولامين يتواسطهما منعكس مستقبلات الضغط وحصر مستقبلات α_2 للأعصاب الودية القلبية. يحرش هذا الدواء أيضاً حدوث اضطرابات نظم قلبية وألماً خفيفاً ويمنع استعماله عند مرضى نقص التروية الإكليلية. يستعمل الفينوتولامين في المعالجة قصيرة الأمد لورم القواتم. وحالياً نادراً عما يستعمل في معالجة العانة (حيث يحقن في الجسم الكهني لإحداث توسع في شرايين القضيب).



الشكل 3.7

ملخص تأثيرات الحصرات الأدرينية على
تغيرات ضغط الدم المعرضة بالإيزوبروتيرينول
والأبينفرين والنورإبينفرين

C. برازوسين، تيرازوسين، دوكسازوسين، الفوزوسين، وتامسولوسين

تعد هذه الأدوية محصرات انتقائية تنافسية لمستقبل ألفا 1. وخلافاً للفينوتوكسيني بنزامين والفينوتولامين فإن الأدوية الثلاث الأولى تفيد في معالجة فرط ضغط الدم. بينما يستطب Alfuzosin و Tamsulosin في معالجة ضخامة البروستاتة الحميدة، يؤدي استعمالها إلى منتجات عاطلة تطرح في البول فيما عدا الدوكسازوسين الذي يظهر في البراز. ويعتبر الدوكسازوسين الأطول فعلاً من بين تلك الأدوية.



هبوط ضغط الدم



توسع قشري



دوخة



عمل وظيفي جنسي

الشكل 4.7

بعض التأثيرات الضائرة الشائعة الملحوظة
بالعوامل المحصرة لألفا الأدرينية

1. **التأثيرات القلبية الوعائية:** جميع هذه الأدوية تنقص المقاومة الوعائية المحيطية وتخفض ضغط الدم الشرياني بإحداث ارتخاء العضلات الملساء الشريانية والوريدية. يمتلك Tamsulosin التأثير الأقل على ضغط الدم. وخلافاً للفينوتولامين يتزامن والفينوتولامين تسبب هذه الأدوية تبدلات قليلة في إنتاج القلب وجريان الدم الكلوي ومعدل الرشح الكبدي.

2. **الاستعمالات العلاجية:** الأشخاص المصابون بارتفاع الضغط والذين يعانون بأحد هذه الأدوية لا يتولد لديهم تحمل لفعله، إلا أن الجرعة الأولى من هذه الأدوية تسبب استجابة متقاربة بهبوط الضغط الذي ينتج عنه الغشي (الإغماء). يسمى هذه الفعل تأثير الجرعة الأولى First Dose Effect. ويمكن التقليل من هذا الفعل بضميق الجرعة الأولى إلى ثلث أو ربع الجرعة الاعتيادية، وإعطاء الدواء وقت النوم. لوحظ ازدياد خطر حدوث قصور القلب الاحتقاني عند استعمال محصرات α_1 لوحدها في علاج فرط الضغط، تستعمل معاكسات α_1 كبديل عن الجرعة عند المصابين بضمخامة البروستاتة الحميدة المصحوبة بالأعراض، حيث ينقص حصار مستقبلات ألفا من توتر العضلات الملساء في عنق المثانة والبروستاتة ويحسن جريان البول. يعد التامسولوسين المثبط الأكثر فعالية لمستقبلات α_{1A} المتواجدة في العضلات الملساء للبروستاتة، وهذه الانتقائية تجعل تأثيره على ضغط الدم أصغرياً. [لاحظ أن الفيناستيريد Finasteride والدوناستيريد Dutasteride يثبطان 5 α -reductase فيمنعان تحول التستوستيرون إلى ديهيدروستستيرون، وقد تمت الموافقة على استعمالهما في معالجة ضمخامة البروستاتة الحميدة حيث يقللان من حجم البروستاتة (ص 309)].

3. **التأثيرات الضائرة:** قد تسبب محصرات α_1 دوارة ونقص الطاقة واحتقاناً أنفياً وصداً وأغماً ونعاساً وهبوط ضغط دم انتصابياً (بدرجة أقل من تلك الملاحظة باستعمال الفينوتولامين والفينوتولامين). يحدث تأثير إضافي في معاكسة فرط ضغط الدم عندما يعطى البرازوسين مع مدر أو محصر بيتا، ولذلك يكون من الضروري إقصاص جرعته. ونتيجة ميله لحبس الصوديوم والسوائل، فإن البرازوسين كثيراً ما يستعمل مع مدر بولي، لا تتأثر الوظيفة الجنسية الذكرية بشكل شديد كما هو الحال مع الفينوتولامين والفينوتولامين. ولكن يحصر مستقبلات ألفا في القنوات الدافقة واضعاف تقلص العضلات الملساء لوحظ حدوث تثبيط التدفد والقذف المرجع. يلخص الشكل 4-7 بعض التأثيرات الضائرة لاستعمال محصرات ألفا.

D. يوهيمبين Yohimbine

هو محصر انتقائي تشافسي α_2 ويتواجد في لحاء شجرة اليوهيمبي ويستعمل أحياناً كمنبه جنسي. إنه يعمل على مستوى الجملة العصبية المركزية ليزيد من الجريان الودي إلى المحيط. إنه يحصر مستقبلات α_2 مباشرة وقد استعمل لتخفيف التقيض الوعائي المرافق لداء رينو. إلا أنه مضاد استقطاب في الحالات العصبية المركزية والقلبية الوعائية لأنه يثبه الجهازين العصبي المركزي والقلبي الوعائي.

III. العوامل المحصرة لمستقبلات بيتا الأدرينية

إن جميع محصرات β المتوافرة سريرياً هي عاكسات تناقصية. تعمل محصرات بيتا غير التناقصية على كل من مستقبلات β_1 و β_2 بينما تحصر عاكسات بيتا القلبية الانتقائية مستقبلات β_1 فقط. (لاحظ أنه لا توجد عاكسات β_2 مفيدة سريرياً.) تختلف هذه الأدوية أيضاً في فعاليتها المحاكية للودي الداخلية المنشأ. وفي تأثيرات العصبية المركزية وحرارتها الدوائية (الشكل 5-7). تخفّض جميع محصرات بيتا ضغط الدم عند المصابين بفرط ضغط الدم، ولا تحرض على هبوط ضغط الدم الانتصابي. بسبب المحافظة على وظيفة مستقبلات ألفا، لذلك يكون ضبط الودي الطبيعي للأوعية مُماسناً. تعتبر محصرات بيتا فعالة أيضاً في معالجة الخناق، واضطراب نظم القلب، واحتشاء العضلة القلبية، وتصور القلب الاحتقاني، والزرق بالإضافة للوقاية من صداع الشقيقة. [لاحظ: جميع أسماء محصرات بيتا تنتهي ب -olol ما عدا Carvedilol، Labetalol].

A. البروبرانولول Propranolol: عاكس بيتا غير الانتقائي

يُعد البروبرانولول نموذجاً للعاكسات الأدرينية حيث يحصر بيتا β_1 و β_2 . وتتوافر مستحضرات ذات إطلاق مستمر تغطي بجرعة واحدة يومياً.

1. أفعالها

a. القلبية الوعائية، ينقص البروبرانولول إنتاج القلب، ويملك تأثيراً سلبياً على تقلص العضلي Inotropic والميكانيكية Chronotropic (شكل 6-7). يثبط مباشرة كلا من النشاط الجيبي الأذيني والأذيني البطيني، يؤدي ببطء القلب الناتج إلى تحديد الجرعة الدوائية. ينقص إنتاج القلب والمعدل واستهلاك الأكسجين بحصار مستقبلات β_1 ؛ هذه التأثيرات مفيدة في معالجة الخناق (ص 269). تعتبر محصرات بيتا فعالة في تثبيط اضطراب النظم القلبي فوق البطيني، ولكنها غير فعالة عموماً في اضطرابات النظم البطينية (عدا تلك المحرصة بالتمرين).

b. التقبض الوعائي المحيطي، يمنع حصار مستقبلات بيتا توسع الأوعية بتوسيع β_2 (الشكل 6-7). يؤدي تناقص إنتاج القلب إلى هبوط ضغط الدم الذي يحرض على حدوث قبض وعائي محيطي انعكاسي يؤدي إلى انقاص جريان الدم المحيطي، إجمالاً، لمة تناقص تدريجي بكل من ضغط الدم الانقباضي والانسيابي عند المصابين بفرط ضغط الدم. لا يحدث هبوط ضغط دم واعي، بسبب عدم تأثر مستقبلات α_1 الأدرينية التي تضبط المقاومة.

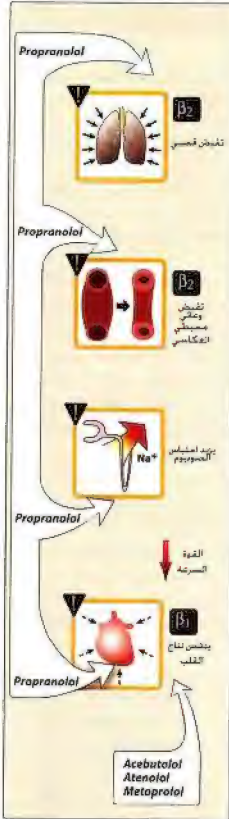
c. التقبض القصبي، يسبب حصار β_2 في الرئتين في المرضى المستمدين قبضاً في العضلات المسماة القصصية (الشكل 6-7) ويؤدي ذلك إلى أزمات تنفسية عند مرضى الداء الرئوي المسد المزمن ومرض الربو. لذلك يمنع عند المصابين بآثاره استعمال محصرات بيتا وخاصة غير الانتقائية منها.

d. زيادة احتباس الصوديوم، يسبب نقص ضغط الدم تناقصاً في الإرواء الكلوي، ينتج عنه ازدياد في احتباس Na^+ وزيادة حجم الدم (الشكل 6-7). في بعض الحالات تميل هذه الاستجابة المعاكسة إلى رفع ضغط الدم. عند هؤلاء المرضى غالباً ما تشارك محصرات بيتا مع مدر بولي لمنع احتباس الصوديوم. يؤدي تثبيط مستقبلات بيتا أيضاً إلى منع إنتاج الرينين مما يساهم في احتباس الصوديوم.

Esmolol	10 min
Acebutolol	3-4 hr
Pindolol	3-4 hr
Metoprolol	3-4 hr
Propranolol	4-6 hr
Timolol	4-6 hr
Labetalol	4-6 hr
Carvedilol	7-10 hr
Nadolol	14-24 hr

الشكل 5.7

الأعمار النصفية الإطراحية لبعض محصرات بيتا



الشكل 6.7

أفعال البروبرانولول ومحصرات بيتا الأخرى.

ه. اضطراب استقلاب الجلوكوز، يؤدي حصار بيتا إلى نقص تحلل الغليكوجين ونقص إفراز الجلوكاغون. لذلك عند إعطاء البروبرانولول لمرضى السكري من النمط الأول (المتبذ على الأنسولين) يجب مراقبة جلوكوز الدم، وذلك بسبب نقص سكر الدم المفرط الذي قد يحدث بعد حقن الأنسولين، توهن محصرات بيتا أيضاً الاستجابة الفيزيولوجية الطبيعية لنقص سكر الدم.

ا. حصر فعل الأيزوبروترينول، تمتلك جميع محصرات بيتا بما فيها البروبرانولول القدرة على حصر أفعال Isoproterenol على الجملة القلبية الوعائية. لذلك يوجد محصر بيتا، فإن الأيزوبروترينول لا يسبب تنافصاً نموذجياً في متوسط الضغط الشرياني والضغط الانبساطي أو في التنبيه القلبي النموذجي (الشكل 3-7). [لاحظ: يوجد محصر بيتا فإن الإبيبينفرين لا يخفض ضغط الدم الانبساطي ولا يثبه القلب، ولكن ضله المتقبض الوعائي (بتوسط مستقبلات ألفا) يبقى دون اختلال، يتوسط أفعال النورإبينفرين على الجملة القلبية الوعائية بشكل رئيسي مستقبلات ألفا ولذلك تكون غير متأثرة].

2. التأثيرات العلاجية للبروبرانول

ا. فرط ضغط الدم: يخفض البروبرانول ضغط الدم عند المصابين بفرط ضغط الدم وذلك بعدة آليات مختلفة، أهمها إنقاص إنتاج القلب، إضافة إلى تثبيط تحرر الرينين من الكلية وانخفاض التنبيه الودي من الجملة العصبية المركزية.

ب. الزرق: تعد محصرات بيتا وخاصة Timolol المطبق موضعياً فعالة في إنقاص ضغط باطن العين عند المصابين بالزرق، من خلال إنقاص إفراز الخلط المائي للعين من الجسم الهدبي. يدوم العديد من المرضى المصابين بالزرق على هذه الأدوية لسنوات، ولا تتأثر الرؤية القريبة لديهم ولا يتبدل حجم العدسة كما يحدث بالأدوية الكولينية. ولكن لا يزال البيلوكاربين Pilocarpine يعتبر الدواء المختار في هجوم الزرق الحادة. تستعمل محصرات بيتا فقط في المعالجة المزمنة لهذه المرض.

ج. الشقيقة: يعد البروبرانول فعالاً في إنقاص نوب الشقيقة (ص 523). لمحصرات بيتا قيمة في معالجة الشقيقة المزمنة حيث ينقص الدواء من وقوع النوب، ومن شدتها، قد تكون الآلية معتمدة على حصار التوسع الوعائي المحرض بالكاتيكولامين في الأوعية الدماغية. [لاحظ: المعالجة المعتادة في النوبة هي السوماتريبتان Sumatriptan أو أدوية أخرى].

د. فرط الدرقية: يعد البروبرانولول ومحصرات بيتا الأخرى فعالة في تخفيف التنبيه الودي المنتشر الذي يحدث عند المصابين بفرط الدرقية. وفي فرط الدرقية الحاد (العاصفة الدرقية) تعد محصرات بيتا متقدمة للحياة لأنها تحمي ضد اضطرابات النظم الوخيمة.

ه. الذبحة الصدرية: ينقص البروبرانولول من حاجة العضلة القلبية للأكسجين ولذلك يعتبر فعالاً في إنقاص الألم الصدري على الجهد الشائع في الخناق. لذلك يقيم البروبرانولول في التدبير العلاجي المزمّن للذبحة المستقرة ولكنه لا يفيد في المعالجة الحادة، يزداد التحمل للتمرين المعتدل، ويقاس ذلك بتحسن مخطط

كهربية القلب. ولكن المعالجة بالبروبرانولول لا تسمح بالتمارين الفيزيائية الشديدة كما في التنس.

أ. احتشاء عضل القلب: يمتلك البروبرانولول ومُحصرات بيتا الأخرى تأثيراً هامياً لعضلة القلب. وهكذا، تتم حماية المرضى الذين أصيبوا باحتشاء قلبي سابق ضد الإصابة بنوب قلبية ثانية بالاستعمال الوقائي لمُحصرات بيتا. إضافة إلى ذلك يؤدي إعطاء مُحصر بيتا مباشرة بعد احتشاء عضل القلب إلى إنقاص حجم الاحتشاء ويسرع الشفاء. قد تكون آلية هذه التأثيرات بحصار أفعال الكاتيكولامينات الدورية التي تزيد من متطلبات الأكسجين في العضلة القلبية المصابة أصلاً بالإقفار. ينقص البروبرانولول أيضاً من حدوث اضطرابات النظم المتأخّجة المميتة بعد احتشاء القلب.

3. التأثيرات الضائرة للبروبرانولول

أ. تقيض القصبات: يسبب البروبرانولول تأثيراً جانبياً خطيراً جداً عند إعطائه للمصابين بالربو (الشكل 7-7). إن التقيض الآتي للعضلات المنساء القصبية يمنع دخول الهواء إلى الرئتين. لقد حدثت الوفاة اختناقاً عند عرض الربو تناولوا الدواء على نحو غير مقصود. لذلك يجب عدم استعمال البروبرانولول في معالجة المصابين بمرض رئوي انسدادى مزمن.

ب. اضطراب النظم القلبي: يجب عدم إيقاف مُحصرات بيتا بسرعة لأنه يحرّض على حدوث اضطراب نظم قلبي قد يكون شديداً. وقيل إيقافها، يجب إنقاص جرعة مُحصرات بيتا تدريجياً على مدى أسبوع واحد. تؤذي المعالجة المديدة بمعاكس بيتا إلى التنظيم الأعلى لمُسْتَقْبِل بيتا. أما عند إيقاف المعالجة، فقد سبب زيادة المُسْتَقْبِلَات حدوث الخناق أو تفاقم فرط ضغط الدم.

ج. خلل الوظيفة الجنسية: بما أن الوظيفة الجنسية تحدث عند الذكر عبر تفعيل ألفا الأدرينية، فإن مُحصرات بيتا لا تؤثر على الدفق الطبيعي أو على وظيفة المصرة المثانة الداخلية. من جهة أخرى، يستكث بعض الرجال من ضعف في الوظيفة الجنسية، والسبب في ذلك غير واضح وقد يكون مستقلاً عن حصار مُسْتَقْبِل بيتا.

د. اضطراب الاستقلاب: يؤدي حصار بيتا إلى تناقص تحليل الغليكوجين وتناقص إفراز الجلوكاغون. وقد يحدث نقص سكر الدم الصيامي. [لاحظ: في معالجة الربو عند المصابين بالسكري المعتمد على الأنسولين يفضل إعطاء مُحصرات بيتا ذات الانتقائية القلبية (انظر معاكسات β_1 الانتقائية)].

هـ. التداخل (التأثر) الدوائي: إن الأدوية التي تتداخل في استقلاب البروبرانولول مثل السيميتيدين والفلوكستين والباروكستين قد تقوي من تأثيراته الخافضة لضغط الدم. وبالمقابل فإن الأدوية التي شبه استقلابه مثل الباربيتيورات والفينتولين والريفامبين تخفف من تأثيراته.

8. تيمولول ونادولول: معاكسات بيتا غير انتقائية

يحصّر كل من التيمولول والنادولول أيضاً مُسْتَقْبِلَات β_1 و β_2 الأدرينية، وهما أكثر



اضطراب نظم



تقيض قصبي



خلل الوظيفة الجنسية

الشكل 7.7

التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة عند الأشخاص المعالجين بالبروبرانولول



الشكل 8.7

مقارنة المقلدة والمعاكسات والمقلدات الجزئية لمستقبلات بيتا الأدرينية

فاعلية من البروبرانولول، يمتلك النادولول فترة تأثير خلوية جداً (الشكل 5-7)، ينقص التيمولول إنتاج الخلط المخاطي في العين، ويستعمل موضعياً في معالجة الزرق المزمن مفتوح الزاوية، وأحياناً في المعالجة الجهازية لفرط ضغط الدم.

C. أسبوتولول، اتينولول، ميتوبرولول، إزمولول؛ معاكسات β_1 انتقائية

طورت هذه الأدوية التي تحصر مستقبلات β_1 الأدرينية من أجل التخلص من التأثير المقيض القلبي غير المرغوب (تأثير بيتا 2) للبروبرانولول المشاهد عند مرضى الربو. إن محصرات بيتا ذات الانتقائية القلبية مثل Metoprolol, Atenolol, Acebutolol تعاكس مستقبلات β_1 بإخراج أقل من 50-100 ضعف من تلك المطلوبة لعصار بيتا 2، لذلك فإن الانتقائية القلبية تكون أكثر وضوحاً بالجرعات المنخفضة وتقتد بالجرعات العالية. [لاحظ، أن Acebutolol يمتلك بعض الفعالية المقلدة داخلية المنشأ].

1. الأطفال: تخفض هذه الأدوية ضغط الدم عند المصابين بفرط ضغط الدم ويزيد تحمل الجهد عند مرضى الذبحة (الشكل 6-7). يمتلك الإزمولول عمراً قصيراً (الشكل 5-7) بسبب استقلاب رابطة إستر، ويعطى فقط بالوريد عند الحاجة في الجراحة أو الإجراءات التشخيصية (مثلاً تطهير المثانة). وخلافاً للبروبرانولول فإن المحصرات ذات الانتقائية القلبية تكون ذات تأثير قليل نسبياً على الوظيفة الرئوية والمقاومة المحيطة واستقلاب السكاكر، بسبب مراقبة مرضى الربو المعالجين يمثل هذه العوامل بعناية للتأكد من عدم تأثير الفعالية التنفسية.

2. الاستعمال العلاجي في فرط ضغط الدم: تعتبر محصرات بيتا ذات الانتقائية القلبية مفيدة عند مرضى ارتفاع الضغط المرافق مع ضعف الوظيفة الرئوية. وبما أن هذه الأدوية أقل تأثيراً على مستقبلات β_2 الوعائية المحيطة لذلك تكون بدرجة الطراف (التأثير الجانبى الشائع بالمعالجة بمحصر بيتا) أقل ثوابراً. تقيد محصرات بيتا الانتقائية القلبية في حالات ارتفاع الضغط عند السكريين المعالجين بالأنسولين أو العوامل الخافضة لسكر الدم القوية.

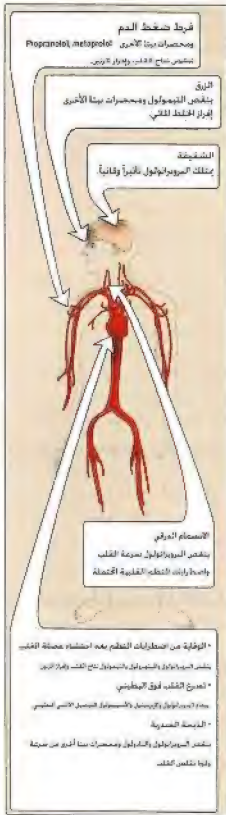
D. بيندولول وأسبوتولول: المعاكسات ذات الفعالية المقلدة الجزئية

1. الأطفال

أ. القلبية الوعائية: لا يعتبر البيندولول والأسبوتولول معاكسات تقيان، إذ يمتلكان القدرة على تثبيع مستقبلات β_1 و β_2 على نحو ضعيف (الشكل 8-7)، ويقال أنهما يمتلكان ضائفة محاكية للودي داخلية المنشأ، تثبي المقلدات الجزئية هذه مستقبلات بيتا التي ترتبط بها، وكذلك فهي تثبط التنشيط بواسطة الكاتيكولامين داخلي المنشأ الأكثر فاعلية (الأيبيفرين والنورإبيفرين). وتكون نتيجة هذه الأعمال المعاكسة تلاًشياً أكبر في التأثير على سرعة القلب وتنتاجه بالمقارنة مع محصرات بيتا التي لا تمتلك فعالية محاكية للودي.

ب. نقص التأثيرات الاستقلالية: المحصرات ذات الفعالية المحاكية للودي تقلل من اضطرابات استقلاب الشحوم والكربوهيدرات التي تشاهد مع باقي محصرات بيتا.

2. الاستعمال العلاجي في فرط ضغط الدم: تعد محصرات بيتا ذات الفعالية المحاكية للودي ISA فعالة عند المصابين بفرط ضغط الدم مع بقاء قلبي معتدل، لأن نقصان سرعة القلب أقل وضوحاً مع هذه الأدوية، وكذلك يكون استقلاب



الشكل 9.7

بعض التطبيقات السريرية لمضادات بيتا

الكربوهيدرات أقل تأثراً بالأسيبتونولول والبيتندولول بالمقارنة مع البروبرانولول مما يجعلهما مفيدتين في معالجة المصابين بالسكري. (لاحظ: مضدرات بيتا بدون فعالية ودية داخلية لا تستعمل كمضادات لاضطراب النظم نظراً لفعاليتها القليلة الجزئية). يلخص الجدول 9-7 بعض استجابات مضدرات بيتا.

E. لا بيتالول وكارفيدول: معاكسات لمستقبلات α و β الأدرينية

1. **الأفعال:** اللابيتالول والكافيدول هما مضدران عكوسان لمستقبلات بيتا مع حصار متزامن لأفعال α_1 الذي يسبب توسعاً وعائياً، لذلك يتقصان ضغط الدم. يختلف هذا الدواء مع باقي مضدرات بيتا التي تسبب تضيقاً وعائياً، ولذلك فهما مفيدتان في معالجة المصابين بفرط ضغط الدم الذين تكون لديهم الزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية غير مرغوب بها. كما أنهما لا يؤثران على شحوم المصل أو غلوكوز الدم. ينقص الكارفيدول أيضاً من تعرض الشحوم للبيروكسيداز ومن تسمك الجدار الوعائي وهو تأثير مفيد في قصور القلب.

2. **الاستعمال العلاجي في فرط ضغط الدم:** يفيد اللابيتالول في معالجة المسنين أو السود المصابين بفرط ضغط الدم الذي يكون من غير المرغوب لديهم ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية. (لاحظ: أن مرضى فرط ضغط الدم السود لا يضبط ضغط الدم لديهم جيداً بمضدرات بيتا). قد يستعمل اللابيتالول كعلاج بديل عن الميتيل دوبا في معالجة فرط ضغط الدم المحدث بالحمل. يستعمل اللابيتالول أيضاً في المعالجة الإسعافية لارتفاع الضغط لأنه يخفض ضغط الدم بسرعة (ص 277).

3. **التأثيرات الضائرة:** يترافق حصار α_1 مع هبوط الضغط الانقباضي والدوخة. يلخص الشكل 10-7 نوعية المستقبلات واستعمالات معاكسات بيتا الأدرينية.

IV. الأدوية المؤثرة في إطلاق وقبض الناقل العصبي

كما لوحظ في الصفحة 119 فإن بعض المقلدات مثل الأمفيتامين والتيرامين لا تعمل مباشرة على المستقبل الأدريني، وإنما يكون فعلها غير مباشر على العصبون الأدريني بإحداثها إطلاقاً للناقل العصبي من حويصلات الخزن. وعلى نحو مماثل، تعمل بعض العوامل على العصبون الأدريني إما بالتدخل في إطلاق الناقل العصبي أو تؤثر على قبض الناقل العصبي من قبل العصب الأدريني، إلا أنه وبعد ابتكار عوامل أحدث وأكثر فعالية مع التقليل من التأثيرات الجانبية فإن هذه الأدوية نادراً ما تستعمل علاجياً، وإنما ذكرت هنا نظراً لأليات فعلها المتفردة وقوتها التأثيرية.

A. الريزربين Reserpine

هو قلواني نباتي يحصر النقل المعتمد على Mg^{2+}/ATP للأمينات الجينية العصبية والنورأبينيفرين والدوبامين والسيروتونين من الهيولى إلى حويصلات الخزن في الأعصاب الأدرينية في جميع أنسجة الجسم، مما يسبب تضيق مستويات النورأبينيفرين في العصبون الأدريني، تضعف الوظيفة الودية عموماً بسبب نقص إطلاق النورأبينيفرين. يمتلك الدواء بدء فعل بطيء ومدة فعل طويلة، وتستمر

تأثيراته لمدة أيام بعد إيقاف الاستعمال.

B. الغوانيثيديين Guanethidine

يعمل الغوانيثيديين على حصر إطلاق النورإيبينفرين المختزن ويزيجه من حويصلات الحزن (فيسيب زيادة عابرة في ضغط الدم). يؤدي ذلك إلى تضيق تدريجي للنورإيبينفرين من النهايات العصبية ما عدا تلك الموجودة في الجملة العصبية المركزية. يسبب الغوانيثيديين على نحو شائع هبوط ضغط انتصابي ويؤثر على الوظيفة الجنسية عند الذكر، إن فرط الحساسية للنورإيبينفرين الناجمة عن تضيق الأمين قد ينتج عنه توب ارتفاع الضغط عند المصابين بوزم القواتم.

C. الكوكايين Cocaine

على الرغم من أنه يثبط قبض النورإيبينفرين فإنه مقلد ودي، انظر المناقشة ص 78.

الاستعمالات	نوع المستقبل	الدواء
فرط ضغط الدم الزرق الشقيقة فرط نشاط الدرق الذبحية الصدرية احتشاء عضلة القلب	بيتا 1 أو بيتا 2	Propranolol
الزرق	بيتا 1 أو بيتا 2	Nadolol
فرط ضغط الدم	بيتا 1 أو بيتا 2	Acebutolol
فرط ضغط الدم	بيتا 1	Esmolol Esmolol Metoprolol Pindolol
فرط ضغط الدم	بيتا 1 أو بيتا 2	Carvedilol
فرط ضغط الدم شلل القلب الاحتقاني	ألفا 1، بيتا 1 وبيتا 2	Labetalol

الشكل 10.7

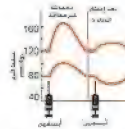
مناخض للعاكسات الأدرينية بيتا

(١) يعد البنزولول والأسينبولول مقلدان جزئيان

أسئلة للدراسة

آخر الجواب الأفضل

1.7. يظن هذا المخطط التبدلات في ضغط الدم الناتجة عن إعطاء الألبينفرين ويزيداً قبل وبعد الدواء x غير المعروف.



أي من الأدوية يمكن أن يكون الدواء x؟

A. Atropine

B. Phenylephrine

C. Physostigmine

D. Prazosin

E. Propranolol

2.7. مريض عمره 38 عاماً بدأ مؤخراً بمعالجة أحادية الدواء من أجل ارتفاع ضغط خفيف، اشكت بزيارته الحديثة إلى العيادة من تعب وعدم قدرة على إتمام لعب ثلاث جولات من التنس، أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يكون قد تناولها لمعالجة فرط ضغط الدم؟

A. Albuterol

B. Atenolol

C. Ephedrine

D. Phenolamine

E. Prazosin

3.7. مريض مصاب بالربو عمره مستون عاماً، أتى للعيادة للفحص ولتشكاياته من صعوبة في البدء بالتبول، بين الفحص الفيزيائي بأن ضغط دمه 100/160 ميلي متر زئبقي مع ضخامة خفيفة في البروستات. أي من الأدوية التالية سوف تقيد في معالجة هاتين العائتين؟

A. Oxazolin

B. Labetalol

C. Phenolamine

D. Propranolol

E. Isoproterenol

الجواب الصحيح = D: جرعة الألبينفرين تزيد من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي، ولكن لأن الألبينفرين يوسع بعض الأوعية الوعائية ويقلص الأخرى فإنه الزيادة في الضغط الانقباضي ليست كبيرة، هناك زيادة كبيرة في ضغط العض. يبلغ مضيق الشرايين الباروسين التأثيرات للقبضة المحيطة للألبينفرين دون أن يعاكس تنبيه 2 الموسع للأوعية فينتج عن ذلك تناقص ملحوظ في الضغط الانقباضي مع إزفاء طفيف في الضغط الانقباضي نتيجة إزفاء نتاج القلب. تعرف هذه الظاهرة بعاكسة الألبينفرين وتميز تأثير مضيق الشرايين على التأثيرات الخلية للألبينفرين لا تمتلك الأدوية الأخرى فعالية مخصصة لألفا ولذلك لا تستطيع إنتاج هذا التداخل.

الجواب الصحيح = B - الألبينول هو مضيق الشرايين 1 وفعال في خفض ضغط الدم عند مرضى ارتفاع الضغط. تتميز تأثيراته الجانبية القليلة وعدم حصول الجفاف. Albuterol والأندرون ليسا من أدوية خفض ضغط الدم، إن البينولامين والبروسين هما من الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم ولكن التأثيرات الجانبية لعاكسات ألفا لا تتضمن هذه الأعراض.

الجواب الصحيح = A. الموكسازولين هو مضيق الشرايين 1 وفعال في خفض ضغط الدم. إضافة لإجباره مستقر في الشرايين العضلات الملساء لعق الشانة والبروسينات فيحسن من جريان البول. يعتبر اللايتالول والبروسين أدوية فعالة في شفاقة فرط ضغط الدم ولكن يمنع استعمالها عند مرضي الربو. وإن بجمعنا جريان البول، يملك البينولامين العديد من التأثيرات الضارة التي تمنع من استعماله كخافض ضغط. الأندرون وبنول مقلد بيتا ولا يستخدم كخافض لضغط الدم ولا يؤثر على وظيفة التبول.

الفصل III

الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية المركزية

8

معالجة الأدوية التنكسية العصبية

1. نظرة عامة

تقوم معظم الأدوية التي تؤثر على الجملة العصبية المركزية بفعلها عبر تغيير بعض الخطوات في عملية النقل العصبي. قد تعمل الأدوية المؤثرة على الجملة العصبية المركزية في الطريق قبل المشبك عن طريق التأثير على إنتاج أو اختزان أو تحرير أو إنهاء الفعل النواقل العصبية، العوامل الأخرى قد قد تقلل أو تحصر المستقبلات ما بعد المشبك، يعرض هذا الفصل ملخصاً عن الجملة العصبية المركزية مع التركيز على النواقل العصبية التي تتدخل في أعمال أدوية الجملة العصبية المركزية الفعالة سريريا. تفيد هذه المفاهيم في فهم إمرضية ومعالجة داء باركنسون وداء ألزهايمر وهما المرضان من أمراض التنكس العصبي اللذان يستجيبان للمعالجة الدوائية (الشكل 1-8).

II. الآلية الموصلة في الجملة العصبية المركزية

الوظيفة الرئيسية للعصبونات في الجملة العصبية المركزية هي مشابهة في عدة مجالات لتلك للجهاز العصبي الذاتي المذكورة في الفصل 5، مثلاً، يستخدم نقل المعلومات في الجملة العصبية المركزية وفي المحيط تحرير النواقل العصبية التي تنتشر عبر المسافة المشبكية لترتبط مع مستقبلات خاصة في العصبون ما بعد المشبك، وفي كلا الجهازين، يتم التعرف على النواقل العصبية من قبل غشاء المستقبل في العصبون ما بعد المشبك حدوث تغيرات داخل خلوية. ولكن توجد العديد من الاختلافات الرئيسية بين العصبونات في الجهاز العصبي المحيطي والمستقل وبين عصبونات الجملة العصبية المركزية. إن دارات الجملة العصبية المركزية هي أكثر تعقيداً من تلك التي في الجهاز العصبي المستقل وعدد مشابك الجملة العصبية المركزية هو أكبر بكثير. وخلالاً للجهاز العصبي المحيطي المستقل، تحوي الجملة العصبية المركزية شبكة قوية من العصبونات المثبطة والتي تقوم بفعلها باستمرار في تنظيم معدل النقل العصبي، بالإضافة لذلك تتواصل الجملة العصبية المركزية باستخدام أكثر من عشر (ووبعضاً خمسون) نواقل عصبية مختلفة. بالتقابل يستخدم الجهاز العصبي المستقل فقط اثنين من النواقل العصبية البديائية: الأسيتيل كولين والنورإبينفرين. الشكل 2-8 يصف بعض أهم النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية.

الأدوية المضادة لداء باركنسون

Amantadine
Apomorphine
Benzotropine
Biperiden
Bromocriptine
Carbidopa
Entacapone
Levodopa
Pramipexole

Rasagiline
Ropinirole
Rotigotine
Selegiline (Deprenyl)
Tolcapone
Trinexphenidyl

الأدوية المضادة لداء الزهايمر

Donepezil
Galantamine
Memantine
Rivastigmine
Tacrine

الشكل 1:8

ملخص للعوامل المستعملة في معالجة داء باركنسون وداء ألزهايمر

التأثيرات خلف (بعد) المشبكية	النواقل العصبية
استثاري: يشارك في التيقظ الذاكرة قصيرة الأمد. والتعلم والحركة استثاري: يكتنف التيقظ. وتنظيم المزاج والقلب والأوعية استثاري: يكتشف التفاعل ومراكز خواب والسكيم بالحركة استثاري: سلوك الطعام ضبط حرارة الجسم. تعديل العسل الحسية. بما فيها مستقبلات الألم. تنظيم المزاج والتفاعل والنوم واليقظة.	Acetylcholine أحماض بيولوجية المنشأ Norepineprine Dopamine Serotonin
تشملي: يزيد دخول شوارد الكفور إلى العصبيونات بعد المشبكية مسبباً فرط استقطاب بتواسط على نحو رئيسي كوامن بعد مشبكية تنظيمية تشملي: يزيد دخول شوارد الكفور إلى العصبيونات بعد المشبكية مسبباً فرط استقطاب. استثاري: بتواسط دخول Na^+ استثاري إلى العصبيون بعد المشبكي	GABA أحماض أمينية Glycine Glutamate
استثاري: بتواسط مستقبله الألم α الألم: ضمن الحبل الشوكي. منظم: عموماً: بتواسط التنسكين بالإضافة للتأثيرات الجهازية العصبية العركنية الأخرى	Substance P الببتيدات العصبينية Met-enkephalin

الشكل 2.8

يلخص بعض أفعال النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية

III. الكمونات المشبكية

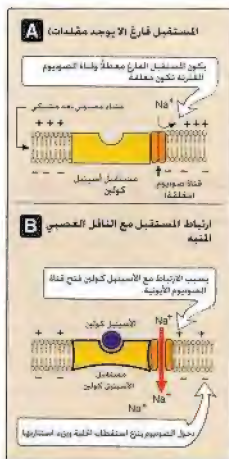
في الجملة العصبية المركزية ترتبط المستقبيلات في معظم المشابك بأقنية شاردية. وهكذا فإن ارتباط النواقل العصبية بمستقبيلات الغشاء ما بعد المشبك يؤدي إلى فتح سريع ولكنه عابر للقنوات الأيونية. تمنح الأقفية المفتوحة لشوارد خاصة باليونان داخل أو خارج النشاء الخلوي تبعاً لمروجات تراكيوزها. هذه التغيرات الناتجة في البنية الشاردية عبر غشاء العصبيون تهلل الكمون بعد المشبكي مسببة نزح استقطاب أو فرط استقطاب الغشاء ما بعد المشبك، اعتماداً على شوارد محددة تتحرك وتبعاً لاتجاه حركتها.

A. الطرق المنبهة

يمكن أن تصنف النواقل العصبية كمنبهة أو مثبطة اعتماداً على طبيعة الفعل الذي تنجته. يسبب تنبيه العصبيونات المنبهة حركة للشوارد والتي تؤدي إلى زوال استقطاب الغشاء ما بعد المشبك. تولد كمونات الفعل ما بعد المشبكية المنبهة عن طريق الآتي: 1) يسبب تنبيه العصبيونات المنبهة إطلاق جزيئات النواقل العصبية مثل النورإبينفرين أو الأسيتيل كولين والتي ترتبط بمستقبيلات على الغشاء الخلوي ما بعد المشبك، وهذا يسبب زيادة عابرة في نفوذية شوارد الصوديوم. 2) يسبب تنشق شوارد الصوديوم إلى الداخل زوال استقطاب ضعيف أو كيون ما بعد مشبكي منبه والذي سينقل الكمون بعد المشبك إلى عقدة المخلقة. 3) إذا ازداد عدد العصبيونات المفعلة المنبهة ستطلق المزيد من النواقل العصبية المنبهة. يسبب ذلك زوال استقطاب الخلية ما بعد المشبك ليتجاوز العتبة. وهكذا تولد كمونات فعل حسب مبدأ كل شيء - أو - لا شيء all-or-none.

B. الطرق المثبطة

يسبب تنبيه العصبيونات المثبطة تحرك الشوارد مسببة فرط استقطاب الغشاء ما بعد المشبك. تولد هذه الكمونات ما بعد المشبكية المثبطة عن طريق الآتي: 1) تنبيه العصبيونات المثبطة يطلق جزيئات النواقل العصبية مثل غاما أمينوبوتيريك أسيد GABA أو الغليسرين والتي ترتبط بمستقبيلات في غشاء الخلية ما بعد المشبك. وهذا يسبب زيادة عابرة في نفوذية شوارد محددة مثل شوارد الكلور واليوناتسيوم.



الشكل 3-8

ارتباط النواقل العصبية المنبهة (الأسيتيل كولين) بتسبب زوال استقطاب العصبيون.



الشكل 4.8

الارتباط مع الناقل العصبي المشحون (GABA) يسبب فرط استقطاب العصبون.

2) يسبب تدفق أيونات الكلوريد إلى الداخل وإشوارد البوتاسيوم إلى الخارج فرط استقطاب ضعيفا أو كميونا بعد مشبكي متبعا والذي يبعد الكميون ما بعد المشبكي عن بلوغ العتبة وهذا ينتج يمنع توليد كمونات الفعل، (انظر الشكل 4-8 كمثال عن السيل المتبكي).

C. التأثيرات المختلطة للكمونين ما بعد المشبكيين المنبه والمثبط

تتلقى معظم عصبونات الجملة العصبية المركزية واردا من الكميون ما بعد المشبكي المنبه والمثبط وهكذا فإن نواذج مختلفة عديدة من النواقل العصبية قد تعمل على نفس العصبون، ولكن كلا منها يرتبط بمستقبله الخاص، ينجم الفعل النهائي عن مجموع الأفعال الفردية للتواقل العصبية المتنوعة على العصبون. التواقل العصبية ليست موزعة في كل مكان من الجملة العصبية المركزية وإنما تتوضع في عناقيد محددة من العصبونات التي تتشاك محاورها مع مناطق خاصة في الدماغ، وهكذا تبدو معظم السيل العصبية وكأنها مشفرة كيميائيا وهذه فرصة كبيرة للتنظيم الانتقائي لسيل عصبية محددة.

IV. الأدوية التنكسية العصبية

تتضمن الأدوية التنكسية العصبية في الجملة العصبية المركزية: داء ألزهايمر، داء باركنسون، داء هنتنغتون والتصلب الجانبي الضموري. تتميز هذه الأمراض المخربة بضياع مترق لعصبونات محددة في مناطق متصلة في الدماغ وينجم عنها اضطرابات مميزة في الحركة أو الفهم أو كلاهما، مثلا، يتميز داء ألزهايمر بضياع في العصبونات الكولينية في نواة Mayneet القاعدية، بينما يترافق داء باركنسون بضياع في العصبونات الدوبامينية في المادة السوداء، المرض الأكثر انتشارا. من بين هذه الأمراض هو داء ألزهايمر والذي يصيب 4 ملايين شخص في عام 2000، ويتوقع أن يزداد عدد حالات الإصابة بازدياد نسبة الأشخاص المتقدمين بالسن في التعداد السكاني.

V. لحة عن داء باركنسون

هو داء عصبي مترق للحركة العصبية تتميز برجفانات وصلاية عضلية أو صعل، بطء الحركة (بطء ابتداء وتنفيذ الحركات الإرادية)، واضطرابات في الوضعية والمشي، معظم الحالات تصيب الأشخاص فوق عمر 55 سنة حيث تكون نسبة الحدوث بينهم إصابة واحدة لكل 100 شخص.

A. الأمراض

سبب داء باركنسون غير معروف في معظم الحالات، يرتبط حدوثه بتخرب العصبونات الدوبامينية في المادة السوداء الذي يؤدي إلى تناقص أفعال الدوبامين في الجسم المخطط، وهما جزءان من منظومة العقدة القاعدية في الدماغ التي تشارك في السيطرة الحركية. يستدل على فقدان عصبونات الدوبامين بتلاشي قبط طلايع الدوبامين في تلك المنطقة ويظهر ذلك باستخدام الرسم الطبقي بالأصداق البيوترونومي ومشاهاة الدوبامين فلورودوبا (الشكل 5-8). لا تلعب العوامل الوراثية دورا مسيطرا في إمراضة داء باركنسون بالرغم من أنها قد تؤثر بعض الشيء على قابلية الأشخاص للإصابة.



الشكل 5.8

يظهر التصوير البوزيتروني للدماغ اختلاف مستويات فلورودوبا بين المصابين وبغير المصابين بداء باركنسون.



الشكل 6.8

دور المادة السوداء في داء باركنسون.
DA - دوبامين.
GABA - حمض الغابا أمينوبيريريك.

1. **المادة السوداء:** هي جزء من الجهاز خارج الهرمي وهي مصدر العصونات الدوبامينية التي تنتهي في الجسم المخطط (العصونات الملونة بالأحمر في الشكل 5-8). يصنع كل عصبون دوباميني آلاف الاتصالات المشبكية مع الجسم المخطط الجديد. وبذلك فهو ينظم فعالية عدد كبير من الخلايا. هذه الاستطلاات الدوبامينية من المادة السوداء تفعل بشكل مشوّ أكثر من فعلها كاستجابة لحركات عضلية خاصة أو وارد حسي. وهكذا يبدو الجهاز الدوباميني وكأنه يعمل كداعم للمقوية ولاستمرار الضغالية الحركية أكثر من المشاركة في حركات محددة.

2. **الجسم المخطط الجديد:** يتصل الجسم المخطط الجديد بشكل طبيعي بالمادة السوداء عبر عصبونات (لوث بالترقائي في الشكل 5-8) تمرر الناقل العصبي المثبط (غابا) في نهاياتها في المادة السوداء. ويدورها ترسل خلايا المادة السوداء عصبونات (اوبست بالأحمر في الشكل 5-8) راجعة إلى الجسم المخطط الجديد مضرة للناقل العصبي المثبط الدوبامين في نهاياتها. يعمل هذا السبيل المثبط التبادلي بشكل طبيعي على الحفاظ على درجة من التثبيط في منطقتين منفصلتين. في داء باركنسون يؤدي تحرب خلايا المادة السوداء إلى تنكس في النهايات العصبية المسؤولة عن إفراز الدوبامين في الجسم المخطط الجديد، وهكذا ينخفض التأثير المنظم المثبط الطبيعي للدوبامين على العصبونات الكولينية في الجسم المخطط الجديد بشكل ملحوظ. يؤدي هذا إلى فرط (أو فرط أو فرط) فعالية نسبية للأستيل كولين بواسطة العصبونات المنبهة (الملونة بالأخضر في الشكل 5-8). وهذا يطلق سلسلة من الإشارات غير الطبيعية تؤدي فقدان السيطرة على الحركات العضلية (الشكل 5-8).

3. **الباركنسونية الثانوية:** تنتج الأعراض الباركنسونية بشكل قليل التواتر عن التهاب الدماغ الفيروسي أو بعض الآفات الوعائية الصغيرة المتعددة. إن أدوية مثل الفينيثازين أو الهالوبيريدول والتي تأثيرها الدوائي الرنمسي حصر مستقبيلات الدوبامين في الدماغ قد تسبب أعراضاً باركنسونية، ولذلك يجب ألا تستخدم عند مرضى داء باركنسون.

B. استراتيجيات المعالجة

بالإضافة إلى وزارة العصونات الدوبامينية المثبطة في الجسم المخطط الجديد فإنه أيضاً غني بالعصبونات الكولينية المنبهة والتي تعاكس فعل الدوبامين (الشكل 6-8). تكس معظم أعراض الباركنسونية اختلال التوازن بين العصونات الكولينية المنبهة والعدد الكبير المتناقص من العصونات الدوبامينية المثبطة. تهدف المعالجة إلى استعادة الدوبامين في القعدة القاعدية ومعاكسة التأثير المنبهة للعصبونات الكولينية. وإعادة التوازن بين الأستيل كولين والدوبامين الصحيح. ولأن المعالجة طويلة الأمد بالليفودوبا Levodopa محدودة بسبب التوجبات في الاستجابة العلاجية، فقد وضعت استراتيجيات للمحافظة على مستويات الدوبامين في الجملة العصبية المركزية بقدر المستطاع.

VI. الأدوية المستعملة في داء باركنسون

تعطي الأدوية العالية راحة مؤقتة من الأعراض ولكنها لا توقف التنكس العصبي أو تعكسه.

A. Levodopa- carbidopa

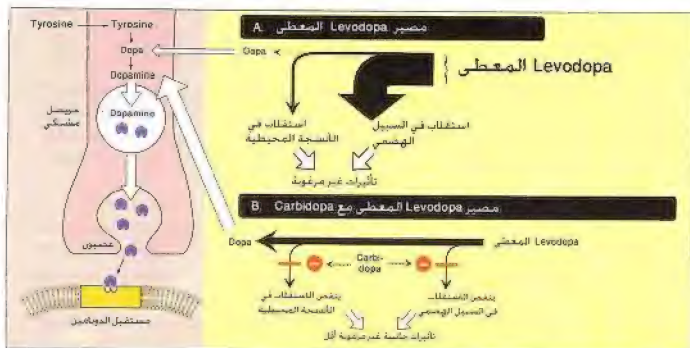
هو طليعة استقلابية للدوبامين (الشكل 7-8) ويستعيد النقل العصبي الدوباميني في الجسم المخطط بتحسين تركيب الدوبامين في العصبونات السليمة في المادة السوداء.

في البدء المبكر يكون عدد العصبونات الدوبامينية المتبقية في المادة السوداء (وهو يشكل نموذجي 20%) كافياً لانقلاب Levodopa إلى دوبامين، ولذلك تكون الاستجابة العلاجية ثابتة في المرضى الجدد الذي نادراً ما يشكون من أن الدواء يفقد فعاليته. ولكن لسوء الحظ، ينخفض عدد العصبونات مع مرور الوقت ويبقى عدد أقل من الخلايا قادراً على أخذ الليفودوبا الدوائي وتحويله إلى دوبامين من أجل تخزينه وإطلاقه لاحقاً. وكنتيجة لذلك، تتطور تموجات في السيطرة الحركية، إن الراحة التي يسببها ليفودوبا هي راحة عرضية وتستمر فقط طالما كان الدواء موجوداً في العضوية.

1. آلية الفعل

a. Levodopa: لأن الباركنسونية تنتج من عدم كفاية الدوبامين في مناطق محددة من الدماغ فقد أجريت محاولات لمعالجة عوز الدوبامين. الدوبامين يحد ذاته لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي ولكن طبيعته Levodopa ثقيل بشكل فاعل إلى داخل الجذعة العصبية المركزية وتتحول إلى دوبامين في الدماغ (الشكل 7-6). يتطلب الأمر جرعات عالية من Levodopa لأن كثيراً من يتحول إلى دوبامين بتأثير دوبا دي كاربوكسيلاز في المحيط مؤدية إلى تأثيرات جانبية تتضمن غثائاً وإقياء ولائعيات قلبية وانخفاضاً في الضغط الشرياني.

b. Carbidopa: يمكن تعزيز تأثيرات Levodopa على الجذعة العصبية المركزية بشكل كبير بإعطاء Carbidopa وهو مثبط لإنزيم دوبا ديكاربوكسيلاز ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي. ينقص Carbidopa استقلاب Levodopa في السبيل المعدي المعوي والنسج المحيطة، وهكذا يزيد من توافر Levodopa في الجذعة العصبية المركزية، بالإضافة إلى أن Carbidopa يخفف جرعة Levodopa المطلوبة بـ 5 أو 6 مرات وكنتيجة لذلك تنقص شدة التأثيرات الجانبية للدوبامين المتشكل محلياً.



الشكل 7.6

تخليق الدوبامين اعتباراً من الليفودوبا في غياب وحضور الكاربيدوبا. الخط للدوبامين ديكاربوكسيلاز في الأنسجة المحيطة.

2. **الأفعال:** ينقص Levodopa الصلابة والرجفانات والأعراض الأخرى لليباركنسونية.

3. **الاستعمالات العلاجية:** إن Levodopa مع Carbidopa هو دواء قوي وفعال متوفر حالياً لمعالجة داء باركنسون. وتقريباً لدى ثلثي مرضى داء باركنسون المعالين بـ Levodopa-Carbidopa تنقص شدة المرض في السنتين القابلية الأولى من المعالجة بشكل كبير. يطور المرضى بعد ذلك بشكل نموذجي انخفاضاً في الاستجابة بين السنة الثالثة والخامسة من المعالجة.

4. **الامتصاص والاستقلاب:** يمتص الدواء بسرعة من الأمعاء الدقيقة (عندما تكون خالية من الطعام). يملك Levodopa عمراً حيوياً قصيراً جداً (2-1 ساعة) مما يسبب تموجات في التركيز البلاسمي، وهذا قد يحدث توجعاً في الاستجابة الحركية (مرتبطة بالتركيز البلاسمي لليفودوبا) أو قد يحدث ظاهرة on-off الأكثر إزعاجاً (غير مرتبطة مباشرة بالتركيز البلاسمي لليفودوبا). قد يسبب التموج الحركي فقداناً مفاجئاً للحركة الطبيعية ورجفاناً ومعضاً عضلياً وطفء أو قلة الحركة. يتداخل تناول الوجبات وخاصة ذات المحتوى البروتيني العالي مع نقل Levodopa إلى الجملة العصبية المركزية، حيث تنافس الحموض الأمينية الطبيعية (كاللوسين والأيزولوسين) في الامتصاص من الأمعاء والنقل عبر الحاجز الدموي الدماغي. ولذلك يجب أن يؤخذ Levodopa على معدة فارغة بشكل نموذجي 45 دقيقة قبل الوجبة. كما يجب أن يتم إيقافه الدواء تدريجياً.

5. التأثيرات غير المرغوبة

a. **التأثيرات المحيطة:** قد يحدث القهم والغثيان والإقياء بسبب تنبيه مركز تحريض الإقياء في البصلة (الشكل 8-8). ينتج عنه القلب وخوارج الانقباض البطيئة من الفعل الدينامي على القلب. ويمكن أن يتطور أيضاً هبوط الضغط الشرياني. يسبب التأثير الأدريني على القرحية اتساع الحدقة، وفي بعض الأشخاص قد يسبب اعتلال الشبكية وتفاعلاً إيجابياً في اختبار كومبس. يصبح كل من البول واللعاب بني اللون بسبب الصباغ الميلاني الناتج عن أكسدة الكاتيكولاأمينات.

b. **التأثيرات على الجملة العصبية المركزية:** قد تحدث هلوسات بصرية أو سمعية وحركات لا إرادية غير طبيعية (عسر الحركة) وهي تأثيرات معاكسة للأعراض الباركنسونية وتعكس فرط فعالية الدوبامين على المستقبلات في العقدة القاعدية. يستطيع Levodopa أيضاً أن يسبب تغيرات في المزاج، اكتئاب، ذهان، وقلق.

6. **التداخلات:** يزيد البريدوكسين (فيتامين B6) التحول المحيطي لـ Levodopa ويخفض فعاليتها (الشكل 8-9). إن التطبيق المتزامن لـ Levodopa مع مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين مثل الفينيلزين يستطيع أن يسبب توبة ارتفاع ضغط نتيجة تعزيز إنتاج الكاتيكولاأمينات، لذلك يجب توخي الحذر عند إعطائهما معاً. في كثير من المرضى الذهان تتفاقم الأعراض بسبب Levodopa ربما نتيجة لبناء الأمينات الأساسية. وفي مرضى الترقق قد يسبب الدواء زيادة في ضغط باطن العين. يجب أن يراقب المرضى القليلون بحذر بسبب احتمال تطور لانظيماات قلبية. عموماً، يمنع استعمال مضادات الذهان عند المصابين بداء باركنسون لكونها تحصر مستقبلات الدوبامين فتتج بحد ذاتها متلازمة باركنسونية، إلا

فمه



غثيان وإقياء



تسرع قلب



ضغوط ضغط الدم



مشاكل نفسية



الشكل 8.8

التأثيرات الضائرة لـ Levodopa.



الشكل 9.8

تدخلات بعض الأدوية مع الليفودوبا.

أنه يمكن إعطاء جرعات منخفضة من مضادات الدهان غير النموذجية لمعالجة الأعراض الذهانية المحرصة بواسطة ليفودوبا.

B. Rasagiline و Selegiline

يسمى Selegiline أيضاً deprenyl، وهو يثبط بشكل انتقائي مونوأمينوأكسيداز B (الذي يستقلب الدوبامين) بجرعاته المنخفضة إلى المتوسطة، ولكنه لا يثبط مونوأمينوأكسيداز A (الذي يستقلب النورإبينفرين) إلا إذا أعطي بجرعات فوق الموصى بها حيث يفقد عندئذ انتقائيته، ويإنقاصه لاستقلاب الدوبامين فإنه يزيد مستوياته في الدماغ (الشكل 10-8)، وبذلك فهو يعزز فعل Levodopa عندما يعطيان معاً. ينقص Selegiline بشكل كبير الجرعة المطلوبة من Levodopa، وخلافاً لمثبطات مونوأمينوأكسيداز غير الانتقائية، فإن Selegiline بجرعاته الموصى بها يملك قابلية قليلة لإحداث نوبة ارتفاع ضغط شرياني، ولكنه إذا طبق بجرعات عالية فإن انتقائيته تضع وتعرض المريض لخطر لارتفاع الضغط الشديد. (لاحظ: التقارير الهابكة لتأثيرات الحامية العصبية لم يتم دعمها بدراسات طويلة الأمد). يستقلب Selegiline إلى ميثامفيتامين وأمفيتامين والذي قد يسبب تأثيره المنيه أرقاً فيما لو أعطي الدواء بعد العصر. (انظر ص 148 للاطلاع على استعمالات Selegiline في معالجة الاكتئاب). Rasagiline هو مثبط انتقائي غير عكوس لـ مونوأمينوأكسيداز B في الدماغ، وله فعالية تفوق فعالية الـ Selegiline كما أنه لا يستقلب إلى مواد شبيهة بالأمفيتامين.

C. مثبطات كاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز

إن أشقاة Levodopa بـ كاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز إلى O-ميثيل دوبامين هي طريق قصير طبيعي في استقلاب Levodopa، ولكن عندما تثبط فعالية دوبامين ديكاربوكسيلاز المحيطية بـ Carbidopa يتشكل تركيز هام من O-ميثيل دوبامين والذي ينافس Levodopa على النقل الفعال إلى الجذعة العصبية المركزية (الشكل 11-8) يؤدي تثبط كاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز بـ Entacapone أو Tolcapone إلى تراكيز بلاسمية منخفضة لـ O-ميثيل دوبامين وزيادة الأخذ المركزي لـ Levodopa وتركيز أكبر من الدوبامين في الدماغ. لقد برهن على أن كلا الدوائين ينقصان ظاهرة انخفاض الفعالية الدوائية لـ Levodopa مع Carbidopa. إن Tolcapone و Entacapone هما مشتقان نتروكاتيكول ويثبطان بشكل عكوس وانتقائي إنزيم كاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز. يختلف الدواءان أساساً بالحراك الدوائية وفي بعض التأثيرات غير المرغوبة.

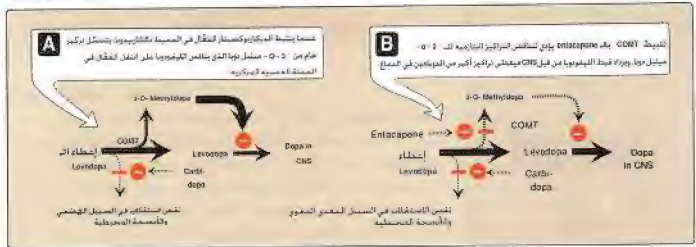


الشكل 10.8

فعل الـ Selegiline على استقلاب الدوبامين.

MAO أكسيداز أحادي الأمين

1. الجرائك الدوائية: يمتص كلا الدوائين عبر النتم بسرعة ولا يتأثر الامتصاص بالاعمال، ويرتبطان بشكل شديد بالبروتين البلاسما (> 98%)، وحجوم توزيعهما محدودة. يختلف Tolcapone عن Entacapone بأن الأول يخترق الحاجز الدموي الدماغي ويثبط COMT في الجذعة العصبية المركزية، إلا أن تأثيره الدوائي الأساسي هو تثبط COMT في المحيط. يملك Tolcapone فترة تأثير طويلة الأمد نسبياً (ربما بسبب افنته للأنزيم) مقارنة مع Entacapone والذي يثبط جرعات أكثر. يستقلب كلا الدوائين بشكل واسع ويطرخان في البراز والبول. قد يتطلب الأمر ضبط الجرعة في مرضى تشمع الكبد المتوسط أو الشديد.



الشكل 11.8

تأثيرات Entacapone على تركيز الدوبا (Dopa) في الجبهة العصبية المركزية (CNS) (COMT-كاثيكول - O - ميثيل ترانسفيراز)

2. التأثيرات غير المرغوبة، يسبب الدواء أن تأثيرات غير مرغوبة لوحظت في المرضى الذي عولجوا بـ Carbidopa-Levodopa، وهي إسهال، هبوط ضغط الانقباضي، غثيان، قهق، عسر حركة، هلوسات، واضطرابات النوم، والأخطر من ذلك، هو حدوث التنخر الكبدى الصاعق المرافق لاستعمال Tolcapone، ولذلك يجب أن يستعمل مع مراقبة جيدة لوظيفة الكبد- فقط في المرضى الذين تشمل عندهم طرق التحليل الأخرى، لا يسبب Entacapone هذه السمية وقد حل محل Tolcapone على نحو كبير.

D. مشابهاة مستقبلات الدوبامين

تتضمن مجموعة المركبات المضادة لداء باركنسون كلاً من Bromocriptine وهو مشتق الإرغوت، وعاملان جديداً غير مشتقين من الإرغوت هما Pramipexole, Ropinirole. لهذه العوامل فترة تأثير أطول من Levodopa وإذا فهي فعالة في المرضى الذين تحدث لديهم تموجات في استجابتهم لـ Levodopa، تترافق المعالجة البدئية بالأدوية الجديدة بشكل خاص مع خطر أقل لتطور عسر الحركة وتموجات الحركة مقارنة مع المرضى الذين بدأوا بالمعالجة بـ Levodopa، إن Pramipexole, Pramipexole, Ropinirole مواد فعالة لدى مرضى داء باركنسون المتقدم والمختلط بتموجات الحركة وعسر الحركة، ولكنها غير فعالة عند الذين لم يستجيبوا على Levodopa. يستعمل أيضاً أبومورفين في المراحل المتقدمة من المرض كمثقل دويامين يحث إلى جانب الأدوية الترموية.

1. Bromocriptine: هو مشتق للإرغوتامين (القلواني القبض للأوعية)، وهو مثقل لمستقبلات الدوبامين، تزداد الجرعة تدريجياً خلال 2-3 أشهر. التأثيرات غير المرغوبة تحدث بشكل كبير من استخدام مشابهاة الدوبامين (الشكل 12-8). تأثيراته تشبه تأثيرات Levodopa ما عدا كون الهلوسات والتخليط والذهيان والغثيان وهبوط الضغط الانقباضي أكثر شيوعاً، بينما عسر الحركة هو الأقل حدوثاً. في المرضى النفساني قد يسبب البروموكريبتين ليفودوبا تدهور الحالة العقلية. وقد تتطور مشاكل قلبية خطيرة وخاصة عند من لديهم سوابق احتشاء العنبلة القلبية. في الداء الوعائي المحيطي قد يسوء التشنج الوعائي. كما تنمو



تركيب



مفاسد



تخليل



فكر



مبوط ينقطة للدم

الشكل 12.8

بعض التأثيرات الضائرة لمعدلات الدوامين

حالة القرحة الهضمية عند المصابين بها، ولأن البروموكريتين من مشتقات الأروغوت فإنه يملك القدرة على إحداث تليف رئوي وخلف اليرقان². Apomorphin، pramipexole، ropinirole، rotigotine هي مشابهات للدوامين غير مشتقة من الإرغوت سمح باستخدامها كمعالج لداء باركنسون. pramipexole و ropinirole هما مقلدان لمستقبلات الدوامين. أما Apomorphin و rotigotine فهما من مقلدات الدوامين الأحدث ويعطيان بطريق الحقن وتحت الجلد على التوالي، يستعمل Apomorphin في المعالجة الحادة لمظاهره Off ناقصة الحركة. هذه الأدوية تخفف من العجز الحركي في كل من المرضى الذين لم يعالجوا أدياً بـ Levodopa ومرضى باركنسون المتقدم الذين يتناولون Levodopa. قد تقيّد مشابهات الدوامين في تأخير الحاجة لاستخدام Levodopa في علاج داء باركنسون المبكر، وربما تخفف جرعته من الداء المتقدم، وخلافاً لمشتقات الإرغوتامين فإن pramipexole، ropinirole لا تقاوم الشنج الوعائي ولا تسبب التليف، الغثيان والهولوسات والأرق والدوار الإمساك وجيوب التضخم الانتصابي هي من بين تأثيراتها الجانبية؛ عسر الحركة هو أقل تواثراً مما هو مع Levodopa. إن اعتماد Pramipexole على الوظيفة الكلوية من أجل إخراجها لا يمكن أن يشدد بشكل مفرط، مثلاً، السيميتدين الذي يبطئ الإفراز الأنبوبي الكلوي للأدوية العنصرية يزيد نصف العمر الحيوي لـ Pramipexole حوالي 40%، تيسر أن المضادات الحيوية الفلوروكينولونية (ص 387) ومضادات أخرى للإنزيم الكبدى GYP450 1A2 تثبط استقلاب Ropinirole وتزيد AUC (المساحة تحت التركيز مقابل منحنى الزمن) بحوالي 80%. أما rotigotine فهو مقلد دواميني يستعمل في معالجة أعراض وعلامات داء باركنسون الباكر، ويعطى كرقعة عبر الجلد تعطي مرة واحدة يومياً ويقدم حرائك ثابتة خلال 24 ساعة، الشكل 13-8 يلخص بعضاً من خصائص مقلدات الدوامين.

Amantadine .E

لقد اكتشف صدفة أن الدواء المضاد الفيروسي Amantadine والذي هو فعال في معالجة الإنفلونزا (ص 437) له فعل مضاد للباركنسونية، له عدة تأثيرات على عدد من التوابع العصبية المتشعبة بداء باركنسون، ومنها: زيادة إطلاق الدوامين، حصر المستقبلات الكولينية، وتبسيط النمط N-ميثيل-D-أسبارتات (NMDA) من مستقبلات الغلوتامات، تدعم الأدلة الحديثة فعلاً على مستقبلات NMDA كمثل بدئي في التراكيز العلاجية. التقارير الحالية تدعم التأثير على مستقبلات NMDA كمثل أولي للدواء بالتراكيز العلاجية. (لاحظ: إذا كان تحرر الدوامين أعظمياً بالأصل

Rotigotine	Ropinirole	Pramipexole	
45%	55%	أكبر من 90%	الإنتاجية الحيوية
84 ج/كغ	7.5 ج/كغ	7 ج/كغ	حجم النوزع
7 ساعات ³	6 ساعات	8 ساعات ²	العمر الحيوي النصف
شديد	شديد	مهمل	الاستقلاب
كلوي ²	كلوي ²	كلوي	الإطراح

الشكل 13.8

الخصائص الحركية الدوائية لمعدلات الدوامين pramipexole و ropinirole و rotigotine.

¹ يزيد إلى 12 ساعة عند المرضى فوق عمر 65 سنة. ² أقل من 10 بالمائة يطرح بدون تبدل ³ يعطى على شكل رقعة عبر الجلد مرة يومية.

فليس للأمانتادين أي تأثير. قد يتجم عن الدواء عدم الراحة (تململ)، هياج، تخليط ذهني، وهلوسات، وفي الجرعات العالية قد يحدث ذهان سمعي حاد، قد يحدث أيضاً ميول ضغط انتصابي، احتباس بولي، وذمة محيطية، وجفاف فم. أمانتادين هو أقل تأثيراً من ليفودوبا وتحمله يتطور بشكل أسرع ولكن له تأثيرات جانبية أقل، وله تأثير طفيف على الرجفان ولكنه أكثر فعالية من مضادات الكولين في معالجة الضل وضبط الحركة.

F. العوامل المضادة للموسكارين

تعد أقل فعالية من Levodopa وتلعب دوراً ضئيلاً في معالجة داء باركنسون. إن أفعال البزوتروپين والإثي هيكسفينيدل و البروساكيلين و Biperiden هي مشابهة على الرغم من كل مريض قد يستجيب بشكل أفضل لدواء واحد. تستطيع كل هذه الأدوية أن تحدث تبدلات في المزاج وجفاف الفم ومشاكل في الرؤية كما تفعل جميع حاصرات الموسكارين، إنها تتداخل مع الحركات الحيوية المعوية المعوية وهي مضادة استقلاب في مرضى الزرق، ضخامة البروستات أو تضيق البواب. يسبب حصر النقل الكوليني تأثيرات مشابهة لزيادة نقل الدوبامين (مرة أخرى، بسبب إحداث عدم توازن بين الكولين والدوبامين، انظر الشكل 8-8)، التأثيرات غير المرغوبة مشابهة لتلك الناتجة عن الجرعات العالية من الأتروپين، مثلاً، توسع الحدقة، التخليط الذهني، الإهلاسات، بطء القلب الجيبي، الاحتباس البولي، الإمساك، وجفاف الفم.

VII. الأدوية المستعملة في داء ألزهايمر

التدخلات الدوائية في داء ألزهايمر هي ملوطة فقط وتقدم فائدة معتدلة قصيرة الأمد، إن أيأ من الأدوية المتوفرة حالياً لا يؤثر على حدوثية التنكس العصبي، إن المعه في داء ألزهايمر (وهو غير عنه الاحتشاءات المتعددة وعته جسم ليوي واللذان لن يناقشا هنا) له ثلاثة مظاهر مميزة: 1) تراكم اللويحات الشبكية (تراكم بيتا أميلويد) 2) تشكل الكثير من الشبكات الليفية العصبية 3) ضياع في العصبونات القشرية وخاصة العصبونات الكولينرجية، تهدف المعالجات الحديثة إلى تحسين النقل الكوليني داخل الجملة العصبية المركزية أو منع الأفعال السمية الناجمة عن فرط تنبيه مستقبلات النورأدرينالين (NMDA) في مناطق دماغية مختارة.

A. مثبطات الأسيتيل كولينستيراز

ربحت دراسات كثيرة الضياع المتشري للعصبونات الكولينية، وربما النقل الكوليني عبر القشرة، ضياع الذاكرة والذي هو عرض أساسي في داء ألزهايمر، يقتضض أن تثبط الأسيتيل كولينستيراز داخل الجملة العصبية المركزية بعرف يحسن النقل الكوليني على الأقل في تلك العصبونات التي مازالت تعمل. مؤخراً، تم قبول أربعة مثبطات عكوسة للأسيتيل كولينستيراز من أجل معالجة الحالات الخفيفة والمتوسطة من داء ألزهايمر، وهي: Donepezil، Galantamine، Rivastigmine، Tacrine. وفيما عدا Galantamine والذي هو تنافسي، فإن جميع مثبطات الأسيتيل كولينستيراز هذه غير تنافسية في الجملة العصبية المركزية، ويبدو أنها تملك بعض الانثاقية للأسيتيل كولينستيراز في الجملة العصبية المركزية مقارنة مع المحيط، قد يعمل Galantamine كمعدل شكلي للمستقبل النيكوتيني في الجملة العصبية المركزية ولذلك يزيد بشكل ثانوي النقل العصبي الكولينرجي خلال آلية منفصلة. في أحسن الأحوال، تؤدي هذه المركبات إلى تناقص معتدل في معدل فقدان الوظيفة الاستعرافية لدى مرضى داء



حرارة



بطء قلب



عشاش



إسهال



فقد



ألم عضلي

الشكل 14.8

التأثيرات الضارة لمثبطات كولينية

أزهايمر. تتم حلته Rinstigmine بالأسيتيل كولستيراز إلى مستقلب كاريمامالات وليس له أي تداخلات مع الأدوية التي تعبر فعالية الإنزيمات المعتمدة على السيروتونين P450. العوامل الأخرى هي ركيزة للسيروتونين P450 وقادرة على إحداث مثل هذه التداخلات. تتضمن التأثيرات غير المرغوبة الشائعة: الغثاش، الإسهال، الإقياء، القلق والمغص العضلي، وكلها متوقعة من أدوية تحسن النقل العصبي الكولينيني (الشكل 15-6). وخلافاً للأدوية الأخرى، يترافق Tacrine مع سمية كبدية.

B. معاكسات مستقبلات NMDA

يبدو أن تثبيع مستقبلات الغلوتامات في الجملة العصبية المركزية مهم لتشكيل ذكريات متعددة، إلا أن التثبيع المفرط لمستقبلات الغلوتامات، وخاصة نموذج NMDA، ينتج عنه تأثيرات سمية استثنائية على العصبونات وتقترب كآلية للحدوث التنكسية العصبية أو الموت الخلوي المبرمج. يساعد ارتباط الغلوتامات إلى مستقبل NMDA في فتح قناة شاردية مرافقة تسمح لشوارد الصوديوم والكالسيوم بفتح خاص بدخول العصبون. ولأسوء الحدة فإن شوارد الكلس قد تفعل عدداً من العمليات التي تؤدي العصبون وتؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج. معاكسات مستقبلات الغلوتامات NMDA هي غالباً واقية للعصبونات وتمنع ضيق العصبونات الذي يتبع الأقنار والأذيات الأخرى. Memantine هو مثبط مثبط من ميناء السن، ويحصر القنوات الشاردية المرتبطة بمستقبلات NMDA ولكن في الجرعات العلاجية يحصر فقط جزءاً من هذه الأتية. هذا الحصر الجزئي قد يسمح للدواء بتحديد دخول شوارد الكالسيوم إلى العصبون فلا تتكون المستويات السامة داخل الخلوية أثناء فرط تثبيع مستقبل NMDA. وفي نفس الوقت تسمح بدخول ما يكفي من شوارد الكالسيوم عبر القنوات غير المحصورة للحفاظ على العمليات الحيوية الأخرى التي تعتمد على دخول شوارد الكالسيوم أو الصوديوم عبر تلك القنوات. وذلك معاكس لما يحدث مع العوامل السامة النفسية كالنيكوتين الذي يحتل تقريباً كل القنوات. أظهرت الدراسات قصيرة الأمد أن الدواء يمنع أو يبطئ من سرعة فقدان الذاكرة في كل من التمتع الوعائي وعته ألزهايمر في المرضى الذين لديهم تراجع متوسط إلى شديد في التمتع والإدراك. ولكن ليس هناك دليل أن Memantine يمنع أو يبطئ التنكس العصبي في مرضى داء ألزهايمر أو أنه أكثر فعالية من مثبطات الأسيتيل كولين إستراز. Memantine هو جيد التحمل مع حوادث غير مرغوبة معتمدة على الجرعة قليلة. التأثيرات غير المرغوبة المتوقعة هي التخليط الذهني، الهيجان، والتعلم، ولا يمكن تمييزها عن داء ألزهايمر. واعتماداً على آية عمله المختلفة وتأثيراته المحتملة الداعمة للعصبونات فإن Memantine يعطى غالباً مع مثبط أسيتيل كولين إستراز، ولكن لا تتوفر معطيات على المدى الطويل لإثبات تأثير مهم لهذه المشاركة.

VIII. الأدوية المستعملة في التصلب الجانبي الضموري

في حين أن معاكسات آخر لمستقبلات NMDA غير مستطبة لمعالجة داء ألزهايمر إلا أنه مستطبة في تدبير التصلب الجانبي الضموري. يعمل Riluzole على حصر الغلوتامات وقنوات الصوديوم والكالسيوم، وقد يحسن من مدة البقاء ويؤخر الحاجة للدعم التنفسي (بالمنفسة) عند مرضى التصلب الجانبي الضموري.

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

1.8 أي من المشاركات التالية من الأدوية المضادة لداء باركنسون تعد معالجة ملائمة:

- A. Entacapone, carbidopa, amantadine.
- B. Entacapone, carbidopa, levodopa.
- C. Entacapone, carbidopa, pramipexole.
- D. Entacapone, selegiline, ropinirole.
- E. Selegiline, carbidopa, ropinirole.

الجواب « B » : إنقاص جرعة ليفودوبا وتأثيراته الجانبية المحيطة يعطي الكاربيدوبا الشبد لداء باركنسون سيلاز المحيطة، يصبح الليفودوبا نتجة لهذه المشاركة أكثر توافراً للاستقلاب بـ COMT إلى « 3 » ميتيل دوبا الذي يتنافس مع الدوبا في عمليات النقل القلعة إلى داخل CNS بإعطاء entacapone (مضبط COMT) لا يتشكل المنتج المنافس ويدخل المزيد من الدوبا إلى الدماغ. اختبارات الأخرى غير ملائمة، لأنها لا تخضع لاستقلاب بواسطة الديكاربوكسيلاز المحيطة أو MAO أو COMT.

الجواب « C » : يقوم كاربيدوبا بتثبيط الإنزيم المحيطة بكاربوكسيلاز الذي يحول ليفودوبا إلى دوباين فينقص تأثيراته الجانبية الهضمية والقلبية.

2.8 يمكن إنقاص التأثيرات المحيطة للليفودوبا (الغثيان وهبوط ضغط الدم واضطرابات النظم القلبية) إضافة أي من المعالجات الدوائية التالية؟

- A. Amantadine.
- B. Bromocriptine.
- C. Carbidopa.
- D. Entacapone.
- E. Ropinirole.

الجواب « B » : البرومتوكريبين هو مثقل لمستقبل دوبامين ويمكن أن يسبب تشنجا وعائياً. ومنع إعطاؤه عند مرضى الداء الوبائي المحيطة. أما Ropinirole فإنه مستقبلات الدوبامين مباشرة ولا يسبب تشنجا وعائياً. وأما الأدوية الأخرى فلا تعمل مباشرة على مستقبلات الدوبامين.

3.8 أي من الأدوية المضادة لداء باركنسون التالية تسبب تشنج وعائلي محيطي؟

- A. Amantadine.
- B. Bromocriptine.
- C. Carbidopa.
- D. Entacapone.
- E. Ropinirole.

الجواب « B » : تزيد منشطة الأسيتيل كولين استرراز مثل rivastigmine من النقل الكولين في CNS وقد تؤثر بشكل معتدل من ذوي داء الزهايمر.

4.8 قد يحدث تحسن معتدل في الذاكرة عند مرضى الزهايمر بتناول الأدوية التي تزيد الناقلية على مستوى أي من المستقبلات التالية؟

- A. الأدرينية.
- B. الكولينية.
- C. الدوبامينية.
- D. الغاباشرجية.
- E. السيروتونينية.

الأدوية الحالة للقلق والنومة

١. نظرة عامة

القلق هو حالة غير سارة من التوتر أو الانقباض أو التوجس أو عدم الارتياح - خوف يشأ من مصدر غير معروف أحياناً. الاضطرابات المتصلة بالقلق هي من أكثر الاضطرابات المثالية شيوعاً. إن أعراض القلق الخفيف تشبه أعراض الخوف (مثل تسرع القلب، التعرق، الرجفان، الخفقان) وتتضمن تقييلاً ودياً. إن النوع الخفيف من القلق تعد من الخبرات الحياتية الشائعة ولا تتطلب معالجة، أما أعراض القلق الشديد والمزمن والمضعف للمرض فتعالج بالأدوية المضادة للقلق (تدعى أحياناً حالات القلق أو المهدئات الصغرى) و/أو بعض أشكال المعالجة السلوكية أو النفسية. تسبب جميع الأدوية المضادة للقلق أيضاً بعض التركيبات ولذلك فهي تستخدم أيضاً كحالات للقلق ومنومة أيضاً. بعض هذه العوامل يمتلك أيضاً فعالية مضادة للاختلاج. يلخص الشكل ١-9 العوامل الحالة للقلق والنومة. ونع أن مثبطات النقاك الميسروتونين الانتقائية SSRIs تستلعب في اضطرابات قلقية محددة إلا أنها ستعرض في فصل مضادات الاكتئاب.

١١. البنزوديازيبينات Benzodiazepines

تعد البنزوديازيبينات أكثر الأدوية الحالة للقلق استعمالاً، وقد استعيض بها عن الباربيتورات والميبروبامات في معالجة القلق لأنها أكثر سلامة وفعالية (الشكل 2-9).

أ. آلية الفعل

إن أفعال البنزوديازيبينات تستهدف مستقبلات حمض غاما أمينو بوتيريك (GABA_A). [لاحظ أن GABA هو انتقال العصبي المثبط الرئيسي في الجملة العصبية المركزية]. تتألف هذه المستقبلات من عائلات الوحدة α , β , γ , δ Subunit، كل مس منها أو أكثر متوضع عبر الغشاء بعد المشبك (الشكل 3-9). ينتج عن تفعيل هذه المستقبلات تأثيرات فارماكولوجية مختلفة وذلك اعتماداً على أنماطها وعدد وحيداتها وتوضعها في الدماغ. تقوم البنزوديازيبينات بتعديل تأثيرات GABA بارتباطها بموضع نوسي ذي ألفة عالية متوضع في بين الوحدة ألفا وغاما 2 (راجع الشكل 3-9). [لاحظ: تدعى مواضع الارتباط هذه أحياناً بمستقبلات البنزوديازيبين، إثنان من هذه المستقبلات موجودان في بشكل شائع في الجملة العصبية المركزية ويرمزان بـ $\alpha 1$ و $\alpha 2$ وفقاً لاحتواء تركيبها على الوحدة ألفا 1 أو ألفا 2 على التوالي]. تتوضع مستقبلات البنزوديازيبين في الجملة العصبية المركزية بالتوازي مع عصبونات غابا.

الأدوية الحالة للقلق والنومة

البنزوديازيبينات

- Alprazolam
- Chlordiazepoxide
- Clonazepam
- Clorazepate
- Ciazepam
- Estazolam
- Flurazepam
- Lorazepam
- Quazepam
- Oxazepam
- Temazepam
- Triazolam

معاكس البنزوديازيبين

- Flumazenil

الأدوية الحالة للقلق الأخرى

- Buspirone
- Hydroxyzine
- مضادات اكتئاب

الشكل 1.9

ملخص للأدوية الحالة للقلق والنومة.
تابع الشكل الصفحة اللاحقة



الشكل 1.9 ملخص للأدوية الحائلة للقلق والنوم. (تتمتع)



الشكل 2.9

نسبة الجرعة الممنوعة إلى الجرعة الفعالة من المورفين (أبيون، الفصل 14)، والكوريزومازين (مضاد للذهان، الفصل 19)، والأدوية الحائلة للقلق والنوم: الفينوبارييتال والديازيبام.

يخضع ارتباط الغابا GABA مع مستقبل البنزوديازيبين على فتح قناة الكلوريد مما يؤدي إلى ازدياد نفاذية الكلوريد (راجع الشكل 3-9). تزيد البنزوديازيبينات من تكرار فتح قناة الكلوريد الناجم عن الغابا، يسبب دخول أيونات الكلوريد فربط استقطاب صغير بعيد الكمون بعد المشبكي عن عتبة إطلاق التنبيه وبذلك يثبط تشكل كمونات العمل. [لاحظ أن ارتباط البنزوديازيبينات بمستقبلاتها سيزيد من ألفة الغابا إلى مواضع ارتباطه م (والعكس بالعكس) بدون تغيير فعلي في عدد المقرات الإجمالية]. ترتبط التأثيرات السريرية لمخطف البنزوديازيبينات بشكل كبير بألفة ارتباط الدواء مع معقد (مستقبل الغابا-قناة الكلوريد الشاردية).

A. الأفعال

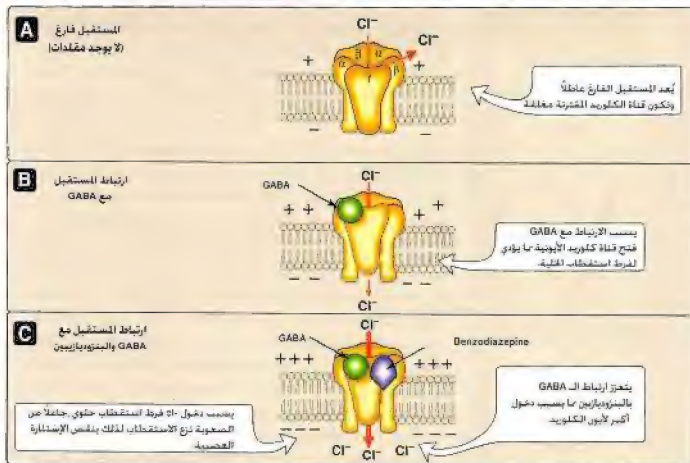
لا تمتلك البنزوديازيبينات فعالية مضادة للذهان وكذلك ليس لها فعل مسكن، وهي لا تؤثر في الجملة العصبية الذاتية، تمتلك جميع البنزوديازيبينات الأفعال التالية بشكل صغير أو كبير:

- 1. انقاص القلق:** تعد البنزوديازيبينات بجرعاتها المنخفضة حائلة للقلق. يعتقد أنها تنقص القلق بالتعزيز الانتقائي لنفاذية الغابا GABAergic في العصبونات التي تمتلك الوحدة $\alpha 2$ في مستقبلات GABA_A. وبذلك تنشط الدارات العصبونية في الجملة الصوفية (Limbic) في الدماغ.
- 2. مركنة ونوم:** جميع البنزوديازيبينات المستعملة لعلاج القلق تمتلك بعض الخصائص المركنة ويستطيع بعضها تحريض النوم (يسبب النوم اصطفاً) بالجرعات العالية، تبين أن هذه التأثيرات تكون بتوسط مستقبلات GABA_A - $\alpha 1$.
- 3. فقدان الذاكرة التقدمي Anterograde Amnesia:** الضعف المؤقت للذاكرة باستعمال البنزوديازيبينات تتوسطه مستقبلات GABA_A - $\alpha 1$.
- 4. مضادات للاختلاج:** يمتلك العديد من البنزوديازيبينات نشاطاً مضاداً للاختلاج، وتستعمل لمعالجة الصرع (الحالة الصرعية) وبعض الاضطرابات الاختلاجية الأخرى. إن هذا التأثير يتم بتوسط جزئي وغير تام لمستقبلات GABA_A - $\alpha 1$.
- 5. مرخية للعضلات:** ترخي البنزوديازيبينات بجرعاتها العالية من التشنج Spasticity العضلي الهيكلية، ربما من خلال زيادة التنبيه قبل المشبكي في العجل الشوكي حيث تتوضع مستقبلات GABA_A - $\alpha 2$ على نحو كبير. Baclofen هو مرخي عضلي ويعتقد أنه يؤثر على مستقبلات GABA_B في مستوى العجل الشوكي.

C. الاستعمالات العلاجية

تهدي البنزوديازيبينات اختلافات صغيرة في خصائصها الحائلة للقلق والمضادة للاختلاج والمركنة، ولكن مدة تأثيرها تختلف فيما بينها بدرجة واسعة، وتعد الاختبارات الجرائكية الدوائية عاملاً هاماً في اختيار أحدها وعدم اختبار غيره.

- 1. اضطرابات القلق:** البنزوديازيبينات فعالة في معالجة أعراض القلق الناجم عن اضطراب الهلع، اضطراب القلق المعمم، واضطراب القلق الاجتماعي، وقلق الأداء، واضطراب الشدة ما بعد الرض، واضطراب الوسواس القهري، والقلق الشديد المرافق لأنواع متعددة من الرهاب كالخوف من الطيران. وكذلك تنفيد البنزوديازيبينات في بعض أشكال الاكتئاب والقلق. يجب أن لا تستعمل هذه



الشكل 3.9

مخطط تمثلي لمركب بنزوديازيبين-GABA-قناة الكلوريد الأيونية. GABA = حمض أمينوبيروثيريك.

الأدوية لتخفيف الكرب (الشدة) الطبيعي في الحياة اليومية، وإنما يجب الاحتفاظ بها للقلق الوخيم المستمر وحينها يجب أن تستعمل فقط لفترة قصيرة من الزمن لأنها تُهبط للإدمان. العوامل مديدة الفعل مثل Diazepam و Lorazepam و Clonazepam هي المفضلة عند المصابين بالقلق الذي يتطلب معالجة لفترة مطولة، إن التأثيرات المضادة للقلق للبنزوديازيبينات أقل إحداثاً للتحمل من التأثيرات المركبة والمنومة. [لاختص: يحدث التحمل—وهو نقص الاستجابة للجرعات المتكررة للدواء—عندما يستعمل الدواء لأكثر من أسبوع أو أسبوعين. يوجد تحمل تصالي بين أفراد هذه المجموعة وبين الإيثانول، تيسر أن التحمل يترافق مع نقص كثافة مستقبل GABA]. الألبرازولام Alprazolam فعال في المعالجة القصيرة وطويلة الأمد لاضطرابات الهلع، بالرغم أنه قد يسبب متلازمة السحب عند حوالي 30% من المعانين.

2. الاضطرابات العضلية: يفيد Diazepam في معالجة التشنجات العضلية الهيكلية كالتي تحدث في الشد العضلي وفي معالجة الشنجات الناجم عن اضطرابات تنكسية كالتصلب العديد والشلل الدماغي.



الشكل 4.9

مقارنة مدة فعل البنزوديازيبينات

3. **التساوة Amnesia:** تستخدم العوامل قصيرة الأمد كأدوية فعيلة في العمليات الحرجية للقلق والمزججة كالمنظير الداخلي وتنظير القصبات وإجراءات سنية متعددة بالإضافة إلى الرأب الوعائي Angioplasty. وتسبب أيضاً شكلاً من الترنين الواعي الذي يمكن المريض من الاستجابة للتعليمات أثناء الإجراء، يعطى Midazolam حقناً فقط ويستخدم أيضاً في ابتداء التخدير.

4. **الاختلاجات:** يفيد clonazepam في المعالجة المزممة لأنواع محددة من الصرع، بينما يُعد الديازيبام والفلورازيبام الدواء أن المختار في إنهاء النوب الصرعية الكبيرة Grand Mal والحالات الصرعية (ص 174). ويسبب التحمل المتصالب يفيد كل من الكلورديازيبوكسيد والكلورازيبات والديازيبام و Oxazepam في المعالجة العادة لسحب الكحول وتقليل خطر حدوث الاختلاجات المرتبطة بالسحب.

5. **اضطرابات النوم:** لا تنيد جميع البنزوديازيبينات كمعامل متوبة مع أن جميعها تمتلك تأثيرات مركبة ومهدئة. تعمل البنزوديازيبينات لإتفاض الفترة اللازمة لبدء النوم وتزيد من المرحلة الثانية من النوم ذي الحركات العينية غير السريعة. بينما يتناقص كل من النوم ذو الحركات العينية السريعة (REM) والنوم ذو الموجة البطيئة. في معالجة الأرق من المهم الموازنة بين التأثير المكن المحتاج إليه وقت النوم والترنن المتبقي Residual Sedative عند الاستيقاظ، ثلاثة من البنزوديازيبينات توصف بدرجة واسعة في اضطرابات النوم وهي Flurazepam مديد الفعل، و Temazepam متوسط الفعل، و Triazolam قصير الفعل. وخلافاً للبنزوديازيبينات، فإن الأدوية الالبنزوديازيبينية zolpidem و zaleplon و eszopiclone لا تؤثر كثيراً على مراحل النوم ولذلك فهي الموصىات المفضلة (ص 113)، وربما يكون ذلك بسبب انتقائيتها للمستقبل B2.

6. **فلورازيبام Flurazepam:** ينقص الفلورازيبام ذو الفعل المديد بدرجة هامة من زمن تحريض النوم ومن عدد اليقظات ويزيد مدة النوم. يمتلك الفلورازيبام تأثيراً مديداً (الشكل 4-9) ويسبب قبيلاً من الأرق الارتدادي. تبين أن الدواء يحافظ على فاعليته حتى أربعة أسابيع إذا استعمل بشكل مستمر. ويملك الفلورازيبام ومستقلباته الفعالة مفعلاً نصفياً حوالي 85 ساعة، الذي ينتج عنه ترنن نهاري وتراكم للدواء.

7. **تيمازيبام Temazepam:** يفيد هذا الدواء عند المرضن الذين يعانون من اليقظة المتكررة، ولكن ذروة تركبته تحدث خلال 3-2 ساعات بعد جرعته الضموية. لذلك يجب أن يعطى قبل عدة ساعات من وقت النوم.

8. **تريازولام Triazolam:** هو بنزوديازيبين ذو مدة فعل قصيرة نسبياً، ولذلك يستعمل لبحث النوم عند المصابين بالأرق المتكرر. وفي حين يفيد التيمازيبام في الأرق الناتج عن عدم القدرة على الاستمرار بالنوم، فإن التريازولام فعال في معالجة صعوبة الدخول بالنوم. يتطور التحمل غالباً خلال بضعة أيام. ويؤدي سحب الدواء غالباً إلى أرق ارتدادي مما يجعل المريض يطلب وصف جرعة أعلى. لذلك من الأفضل استعمال هذا الدواء على نحو متقطع بدلاً من استعماله يومياً. ونظراً يجب إعطاء الموصيات لمدة زمنية محدودة، عادة أقل من أسبوعين إلى أربعة أسابيع.

D. الحرائك الدوائية

1. **الامتصاص والتوزع:** تعد البنزوديازيبينات محبة للدهن وتتمتع بسرعة وبشكل تام بعد الإعطاء الفموي وتوزع عبر الجسم.

2. **مدة الأفعال:** الأعمار النصفية للبنزوديازيبينات هامة جداً من الناحية السريرية. لأن مدة الفعل قد تحدد الفائدة العلاجية. يمكن تقسيم البنزوديازيبينات إلى قصيرة ومتوسطة وطويلة الأمد (الشكل 4-9). تشكل العوامل متعددة الفعل مستقبليات فعالة ذات أعمار نصفية طويلة، إلا أن مدة الفعل في بعض البنزوديازيبينات لا ترتبط دائماً بالأعمار النصفية الفعلية (ولا فيجب أن نتخيل أننا نعطي جرعة ديازيبام كل يومين أو أقل من ذلك نظراً لوجود مستقبلاته الفعالة). قد يكون ذلك نتيجة معدلات الانقسام من المستقبلات في الحزمة العصبية المركزية وإعادة التوزع في أماكن أخرى.

3. **الصبي Fate:** تستقلب معظم البنزوديازيبينات فيما فيها الكلورديازيبينوكسيد والديازيبام في الحزمة الميكروزومية الكبدية إلى مركبات فعالة أيضاً. يمثل العمر النصفى الظاهري لهذه البنزوديازيبينات الأفعال المشتركة للدواء الأصلي مع مستقبلاته. تنتهي التأثيرات الدوائية بإطراح الدواء وإعادة توزيعه. تطرح البنزوديازيبينات في البول مفرطة بالفلوكلورونيدات أو بمستقلبات أكسدية. جميع البنزوديازيبينات تمر الحائل المشيمي وقد تثبط CNS عند الرضيع إذا أعطيت قبل الولادة. وقد تضرر مع حليب الثدي.

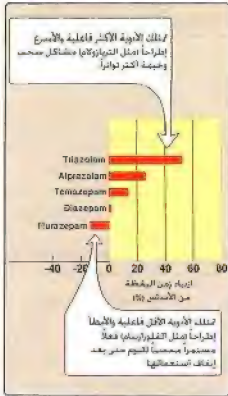
E. الاعتماد Dependence

يمكن أن يتطور الاعتماد السيكولوجي والفيزيائي نحو البنزوديازيبينات إذا أعطيت جرعات عالية من الدواء لفترة طويلة. ينتج عن الانقطاع المفاجئ من البنزوديازيبينات أعراض السحب التي تتضمن التخليط، القلق، والهياج، والتلعثم والأرق والتوتر، ونادراً الاختلاجات. ويسبب الأعمار النصفية الطويلة لبعض البنزوديازيبينات، فإن أعراض السحب قد تحدث ببطء وتدمر لعدة أيام بعد انقطاع المعالجة. بينما تكون البنزوديازيبينات ذات الأعمار النصفية القصيرة مثل *Tilazolam* أكثر تحريضا لتفاعلات السحب المفاجئة والشديدة من الأدوية بطيئة الإطراح كالكلورديازيبام (الشكل 5-9).

F. التأثيرات الضائرة

1. **النخاس والتخليط:** يعد هذان التأثيران أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً للبنزوديازيبينات، يحدث الرنح (*Ataxia*) بالجرعات العالية، ويسبب النشاطات التي تتطلب تنسيقاً حركياً دقيقاً مثل قيادة السيارات. كما يمكن أن يحدث خلل في الوظائف الاستعرافية (نقص الاستدكار البعيد واكتساب معرفة جديدة). التريازولام، وهو من أقوى البنزوديازيبينات وأسرعها إطراحاً، يبدي تطوراً سريعاً للتلعثم، ويسبب أرقاً صباحياً ميكراً وطقاً نهائياً مع تساوة وتخليط.

2. **الاحتياطات:** يجب أن تستعمل البنزوديازيبينات بحذر عند المصابين بمرض كبدي. ويجب اجتنابها أيضاً عند المصابين بالزرق ضيق الزاوية الحادة، يعزز الكحول والمخدرات الأخرى للحزمة العصبية المركزية من التأثيرات المركبة والنموثة للبنزوديازيبينات، إلا أن البنزوديازيبينات مع ذلك أقل خطورة من الأدوية الأخرى الصالحة للقلق والمثومة. نادراً أن تكون الجرعة المفرطة مميتة ما لم يتزامن إعطاؤها مع مثبطات مركزية كالنكحول.



الشكل 5.9

تواتر الأرق الارتدادي الناجم عن انقطاع المعالجة بالبنزوديازيبينات

III. معاكسات البنزوديازيبين

الفلومازيبيل Flumazenil هو معاكس لمستقبل الغابا GABA يمكنه بسرعة معاكسة تأثيرات البنزوديازيبينات. يتوافر هذا الدواء وريدياً (IV) فقط. ويعد بدء فعله سريعاً ولكن مدته ضلعه قصيرة، وعمرة النصفية حوالي ساعة واحدة. قد يكون إعطاؤه المتكرر ضرورياً للمحافظة على معاكسة البنزوديازيبين منبذ الفعل. إن إعطاء الفلومازيبيل قد يؤدي لظاهرة السحب عند المرضى المعتمدين، أو قد يسبب القئ الاختلاجية إذا استعملت البنزوديازيبينات لضبط القهالة الاختلاجية. قد تحدث الاختلاجات أيضاً إذا تناول المريض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة الدوخة، والغثيان، والإقياء، والهياج.

IV. العوامل الحالية للقلق والنمومة الأخرى

A. بوسبيرون Buspirone

يُفيد Buspirone في معالجة اضطرابات القلق المعمم، ويملك نجاعة مشابهة للينزوديازيبينات. يبدو أن أفعاله تتم بتوسط مستقبلات السيروتونين $5-HT_{1A}$. بالإضافة إلى مشاركة مستقبلات أخرى، حيث يبدى الدواء بعض الألفة نحو مستقبلات DA_2 الدوبامينية و $5HT_{2A}$ السيروتونية. ولذلك يختلف نمط فعله عن البنزوديازيبينات. [لاحظ: أن $5HT$ وليس 5 هي المقبولة كاختصار لمستقبلات السيروتونين (5-هيدروكسي تريبتامين)]. كذلك لا يملك Buspirone خصائص مضادة للاختلاج أو مريحة للمعضلات كما هي حال البنزوديازيبينات ويسبب فقط، تركيزاً أصغرياً. ولكنه يسبب هبوطاً في الحرارة وزيادة البرولاكتين وهرمون النمو. يخضع للاستقلاب بالسيتوكروم $CYP3A4$. لذلك يقصر عمره النصفية إذا أخذ مع الريفامبين ويطول إذا أخذ مع الإريثرومايسين-الأول محرض والثاني مثبط للإنزيم. يعد تواتر التأثيرات الضائرة منخفضاً، وأكثر تأثيراته شيوعاً الصداع، والدوخة والتهزئة وخفة الرأس. يكون كل من التركيز وخلل الوظيفة الإدراكية والنفسية الحركية قليلاً، ومن غير المحتمل حدوث الاعتماد. إن بدء فعل البوسبيرون يعد سيئاً له، الشكل 8-8 يقارن بعض التأثيرات الضائرة الشائعة للبوسبيرون و البنزوديازيبين الأبرازولام.

B. هيدروكسيزين Hydroxyzine

هو مضاد هستامين ذو فعالية مضادة للاهياج. يملك نجاعة منخفضة نحو الاعتماد، ولذلك فهو يفيد عند المرضى المصابين بالقلق الذين لديهم سوابع إساءة استعمال الأدوية. كما يستعمل غالباً من أجل التركيز قبل الإجراءات السنية أو الجراحة. ويعد النعاس من تأثيراته الضائرة المحتملة (من SS_2).

C. مضادات الاكتئاب

كثير من مضادات الاكتئاب أبدى فعالية في تدبير الأعراض طويلة الأمد لاضرابات القلق المزمنة. ويجب أن تعتبر كخط أول وخاصة لدى المرضى الذين لديهم قابلية للأدمان أو سوابع إدمان أو اعتياد لمواد أخرى. إن $SSRIs$ و $TCAs$ و $MAOIs$ جميعها تملك فائدة كبيرة في معالجة القلق. الرجاء انظر الفصل لمناقشة العوامل المضادة للاكتئاب.



الشكل 8.9

مقارنة التأثيرات الضائرة الشائعة

لبوسبيرون والأبرازولام. عُبِّر عن النتائج

بالنسبة المئوية من المرضى الذين يعمون كل

مرض.

V. الباربيتورات Barbiturates

كانت الباربيتورات تعد سابقاً العلاج الرئيسي المستعمل في تركين مريض أو للتخدير على النوم والمحافظة عليه، واستعاض عنها اليوم بالبنزوديازيبينات، وذلك لأن الباربيتورات تعرض على التحمل، وتعرض الإنزيمات المستقلية للدواء وتعرض الاعتماد الفيزيائي، وتترافق مع أعراض سحب وخيمة جداً، والأهم من ذلك هو قدرتها على إحداث السبات في الجرعات السمية. بعض الباربيتورات مثل الثيوبنتال ذو الأمد القصير جداً لا تزال تستعمل في تخدير التخدير (ص 135).

A. آلية الفعل

ينجم الفعل المركن-المنوم للباربيتورات عن تداخلها مع مستقبلات GABA_A حيث تعزز نقل الغايا. موضع ارتباطها مختلف عن موضع ارتباط البنزوديازيبينات، وهي تقوي عمل الغايا في إدخال الكلوريد إلى العصيون بإطالة مدة فتح قنوات الكلوريد. يمكن للباربيتورات أيضاً أن تحصر مستقبلات الغلوتامات المنبهة. وبالتالي، التخديرية يستطيع Pentobarbital أيضاً حصر قنوات الصوديوم ذات التواتر العالي. تؤدي جميع هذه الأفعال الجزئية إلى نقص فعالية العصيون.

B. الأفعال Actions

تصنف الباربيتورات وفقاً لمدة فعلها (الشكل 7-9). مثلاً، يؤثر الثيوبنتال مثلاً خلال ثواني ومدة فعله حوالي ثلاثون دقيقة، يستعمل ويريداً لتخريض التخدير. بينما يمتلك الفينوباربيتال مدة فعل أكثر من يوم، ويفيد في معالجة الصرع (ص 178). إن البنزوباربيتال، والسيكوباربيتال والأموباربيتال هي باربيتورات قصيرة الفعل وفعالة في التركين والتخويم (ولكن ليست كمواد مضادة للقلق).

1. تثبيط الجملة العصبية المركزية، تسبب الباربيتورات بجرعاتها المنخفضة التركين (تأثيراً مهدناً، ومنفصلاً للاستشارة)، وتسبب بالجرعات الأعلى التخويم. ويليه التخدير (فقدان الشعور أو الإحساس)، وأخيراً الغيبوبة (السبات) والموت. ولذلك فإن أي درجة من تثبيط الجملة العصبية المركزية تعد محتملة اعتماداً على الجرعة. الباربيتورات لا ترفع عتبة الألم ولا تمتلك خصائص مسكنة، بل ربما تفاقم الألم. ويسبب استعمالها المزمّن التحمل.

2. تثبيط التنفس: تثبط الباربيتورات استجابة المستقبلات الكيميائية لنقص الأكسجة و CO₂، ويتبع الجرعة المفرطة تثبيط تنفسي وموت.

3. التخريض الإنزيمي: تعرض الباربيتورات الإنزيمات الميكروزومية P450 في الكبد، ولذلك فإن تناولها المزمّن يقلص من فعل العديد من الأدوية التي يعتمد استقلالها على P450 الذي ينقص تركيبها.

C. الاستعمالات العلاجية

- مخدرة: يعتمد اختيار الباربيتورات بدرجة كبيرة على مدة الفعل المرغوبة. يستعمل الثيوبنتال، وهو قصير الفعل جداً، ويريداً للتخريض على التخدير.
- مضادة للاختلاج: يستعمل الفينوباربيتال في التخدير العلاجي المديد للاختلاجات الحادة المرمية Tonic-Clonic، والحالة الصرعية، والارتجاج التنفسي. يعد الفينوباربيتال الدواء المختار لمعالجة الأزمات الصغائر المصابين باختلاجات



الشكل 7.9

تصنيف الباربيتورات وفقاً لمدّة أفعالها



احتمال الإدمان

حرجية متكررة، إلا أنه يمكن أن يثبت أداءهم الإدراكي لذلك يجب استعماله بحذر. يمتلك الفينوباربيتال فعالية مضادة للاختلاج متميزة عن التثبيط غير النوعي لا CNS.



نعاس

3. حالة للقلق: استعملت الباربيتورات كمركبات خفيفة ومفرجة للقلق والتوتر العصبي والأرق. وعندما تستعمل كمسومات فهي تثبط النوم ذي حركات العين السريعة REM أكثر من المراحل الأخرى. ولكن استعملت غالبيتها باليقزوديازيبينات.



دوخة

D. الجرافك الدوائية
تتمتع الباربيتورات فسيوياً وتوزع بدرجة واسعة عبر الجسم. يعاد توزع جميع الباربيتورات في الجسم من الدماغ إلى المناطق الحسية، إلى العضلات الهيكلية، وأخيراً إلى النسيج الشحمي. تعد هذه الحركة هامة في إحداث الفعل قصير الأمد للثيونتال والمشتقات قصيرة الأمد الشبيهة به، تعبر الباربيتورات المشيمة بسهولة ويمكنها تثبيط الجنين. وتستقلب في الكبد (ما عدا الفينوباربيتال) وتطرح مستقلباتها المعاملة في البول.



دوخة

E. التأثيرات الضائرة
1. CNS: تسبب الباربيتورات نعاساً وضعف تركيز وبلادة عقلية وفيزيائية (الشكل 8-9). وتتسبب تأثيراتها لمشطة للجملعة العصبية المركزية مع تأثيرات الإيثانول.



نعاس

2. الجُحار Drug hangover: تسبب الجرعات المنومة من الباربيتورات شعوراً بالتعب بعد يقظة المريض، ويؤدي ذلك إلى خلل في القدرة الوظيفية لعدة ساعات بعدئذ. وقد يحدث أحياناً غثيان ودوخة.



خرفض كبلي

3. الحاذير: كما لوحظ سابقاً، تحرض الباربيتورات جملة السيستوكروم P450، وبذلك فقد تنقص من مدة فعل الأدوية التي تستقلب بهذه الإنزيمات. كما تزيد تصنع البورفيرين، فيمنع استعمالها عند المصابين بالبوفيريا الحادة المتقطعة.

4. الاعتماد الفيزيائي: قد يسبب السحب المفاجيء للباربيتورات رعاشاً وثقلاً وضعفاً وتلعلاً وغثياناً وإقياء واختلاجات وتوهجات وتوقف القلب. قد يكون السحب أكثر شدة من ذلك المترافق مع الأفيونات، وقد ينتج عنه الموت.

5. التسمم: كان التسمم بالباربيتورات سبباً رئيسياً للموت منذ عدة عقود بسبب الجرعات المفرطة. يترتب تثبيط التنفس الزخم مع تثبيط قلبي وعائي مركزي وينتج عنه حالة شبيهة بالصدمة مع تنفس سطحي غير منتظم. تتضمن المعالجة التنفس الاصطناعي وإفراغ المعدة إذا كان الدواء قد تم تناوله حديثاً. لاحظ: لا يوجد معاكس نوعي لباربيتورات. [قد يكون التحال الدموي ضرورياً إذا أخذت كميات كبيرة من الدواء. وغالباً ما تساعد قلوثة البول في إفراح الفينوباربيتال.

الشكل 8.9
التأثيرات الضائرة للباربيتورات

VI. العوامل المركبة الأخرى

A. زولبيديم Zolpidem

على الرغم من أن الزولبيديم ليس مركباً بنزوديازينياً من حيث البنية إلا أنه يؤثر على مجموعة من عائلة مستقبيلات البنزوديازيبين، BZ. لا يمتلك خصائص مضادة للاختلاج أو منرخية للعضلات. ويسبب قليلاً من تأثيرات السحب، وأرقاً ارتدادياً

أصغرياً، وتحملُ قليلاً (أو معدوماً) بالاستعمال المطول. يمتص الزولبيديم بسرعة من السبيل الهضمي ويملك بدء فعل سريع وعمراً نصيباً إلمراحياً قصيراً (حوالي 2-3 ساعات). [لاحظ: تتوافر الآن تركيبة مديدة الإطلاق.] يخضع Zolpidem للأكسدة بالإنزيم ٢٩٥٥ المستوكرومية الكبدية فيعطي منتجات عاملة، ولذلك فالأدوية التي تحرض هذه الإنزيمية قد تنقص من العزم المنصفي للزولبيديم. والأدوية التي تثبط التظهير الإنزيمي CYP3A4 قد تزيد، تتضمن التأثيرات الضائرة كزايين، هياج، صداع، انزعاج معدياً معوي، ونعاساً نهائياً.

B. زاليلون Zaleplon

يشابه على نحو كبير الزولبيديم في أفعاله المتومة، ولكنه يسبب قدراً أقل من التأثيرات المتبقية على الوظيفة النفسية الحركية والإدراكية مقارنة مع Zolpidem أو البنزوديازيبينات، وقد يكون ذلك ناجماً عن الإلمراح السريع مع العمر المنصفي القصير (أقل من ساعة). يستقلب الدواء بالسيستوكروم CYP3A4 (راجع ص ١٥).

C. Eszopiclone

هو دواء غير بنزوديازيبيني، يعطى فمبياً، وهو مركب (يعمل أيضاً على المستقبل B2، مثل الزولبيديم والزاليلون) فيستعمل لمعالجة الأرق. تبين أنه فعال المستعمل لمعالجة الأرق حتى الستة أشهر مقارنة مع الفل. يفتص بسرعة (زمن الوصول للدواء ساعة واحدة)، ويستقلب بدرجة كبيرة بالأكسدة ونزع الميثيل بواسطة إنزيم السيستوكروم، ويلمرح بشكل رئيسي في البول. يعادل عمره النصفي الإلمراري ست ساعات. تتضمن تأثيراته الضائرة النطق، جفاف الفم، الصداع، الوذمة المحيطية، النيمومة Somnolence والمذاق غير السار.

D. Ramelteon

هو مقلد انتقائي يعمل على مستقبلتي الميلاتونين MT₁ و MT₂. في الحالة الطبيعية يثير الضوء الشبكية التي ترسل إشارة إلى النواة الوطائية فوق التصالب والتي بدورها تثقل إشارة عبر سبيل عصبي ملويل إلى الغدة الصنوبرية يثبط تحرير الميلاتونين منها. وعندما يحل الظلام ويتوقف الضوء عن الوقوع على الشبكية يزول التثبيط عن الميلاتونين وتبدأ الغدة بإفرازه. إن تثبيد مستقبلتي الميلاتونين MT₁ و MT₂ بواسطة الميلاتونين في النواة الوطائية فوق التصالب بإمكانه تحرير النوم ويعتقد أنه يحافظ على النظم اليومي لدورة النوم والاستيقاظ الطبيعية. يستطب Ramelteon في معالجة الأرق الذي تكون فيه الشكاوى الرئيسية السقوط في النوم (زيادة الاستعداد للنوم). إمكانية الاعتماد على الدواء يفقد أنها أصغرية حيث لا يوجد دليل على تأثيرات اعتمادية أو سحب، ولذلك يمكن إعطاؤه على المدى الطويل. التأثيرات الضائرة الشائعة تتضمن الدوار والتعب والنيمومة. وقد يزيد الدواء من مستويات البرولاكتين.

E. كلورال هيدرات Chloral Hydrate

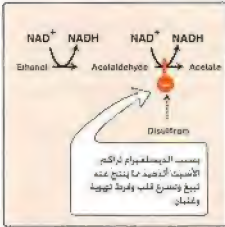
هو مشتق ثلاثي كلوريد من الأسيتيل أندريد يتحول في الجسم إلى المشتبب الفعال ثلاثي كلورإيثانول Trichloroethanol. إنه مركب فعال ومنوم ويحرض خلال حوالي ثلاثين دقيقة على النوم الذي يدوم حوالي ٥ ساعات. إلا أنه مهيج للسبيل الهضمي ويسبب انزعاجاً شرسوفاً، ويسبب إحساساً ذوقياً غير سار وغير معتاد. يتسبب مع الإتيانول.

F. مضادات الهيستامين

تُعد مضادات الهيستامين المتاحة دون وصفة طبية ذات خصائص مركبة مثل Diphenhydramine والدوكسينامين فعالة في معالجة الأنماط الخفيفة من الأرق. ولكن هذه الأدوية غير فعالة لمعالجة جميع حالات الأرق الخفيفة، إضافة إلى العديد من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة التي جعلتها أقل فائدة من البنزوديازيبينات. تسوق مضادات الهيستامين هذه كمشتقات عديدة متاحة دون وصفة طبية.

G. الإيثانول Ethanol

يتملك تأثيرات مضادة للقلق ومركبة، ولكن سميتها المحتملة تفوق منافعه. تعد الكحولية مشكلة طبية واجتماعية خطيرة. إن الإيثانول ملوث CNS ويسبب تركبته، وبالذات توتوماً مع ازدياد الجرعة. يمتلك الإيثانول منحنى استجابة جرعة مسطح، ولذلك يحدث التركيب على مجال واسع من الجرعة. يمتص الإيثانول بسهولة من الفم، وحجم توزيعه قريب من حجم الماء الكلي في الجسم، ويستقلب بدرجة رئيسية في الكبد، أولاً إلى أسيتيل ألدهيد بواسطة ديهيدروجيناز (الشكل 9-8). يطرح معظمه عبر الكلية. ولكن جزءاً منه يطرح عبر الرئتين. يتشابه الإيثانول مع العديد من الأدوية المركبة وقد يسبب تهيجاً شديداً لا CNS مع مضادات اليزوديازيبينات، أو الهيستامين، أو الباربيتورات. وقد يؤدي استهلاكه المزمن إلى مرض كبدى وخيم والتهاب معدي وأعواز غذائية، كما ينجم اعتلال عضلة القلب عن الشرب الكثيف. البنزوديازيبينات هي العلاج المختار لمعالجة سحب الكحول. الكاربامازيبين فعال في معالجة القوب الاختلاجية أثناء السحب.



الشكل 9.8

استقلاب الإيثانول وتأثير الديسلفيرام

1. Disulfiram: يقوم بحصر أكسدة أسيت ألدهيد إلى حمض الخل بتثبيته إنزيم ألدهيد ديهيدروجيناز (الشكل 9.8). ينتج عن هذا تراكم أسيت ألدهيد في الدم مسبباً هبات من التقيح وتسرعاً قلبياً وحرقة تهيبة وغثياناً. وجد ثنائي السلفيرام استعمال عند الراغبين بشدة بإيقاف تناول الكحول. يتم تحريض استجابة تجنب شرطية بحيث ينتج المريض عن الكحول لتجنب التأثيرات غير السارة لتراكم الأسيت ألدهيد بتثاني السلفيرام.

2. Naltrexone: معاكس أفيوني، متوفر فموياً أو بالحقن مع تأثير مديد، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على وصفه لمعالجة الاعتماد الكحولي ويجب أن يرافق بمعالجة نفسية داعمة. إنه أفضل تحملاً من ثنائي السلفيرام ولا يسبب التفاعل الإكراهي الذي يسببه ثنائي السلفيرام.

3. Acamprosate: يستخدم في برامج الإقلاع عن التدخين ولكن آلية عمله غير مفهومة بشكل جيد، ويجب أن يرافق بمعالجة نفسية داعمة.

يلخص الشكل 10-9 المزايا والمساوىء العلاجية لبعض الأدوية النومة والحالة للقلق.



الشكل 10.9

البربات والمسبب العلاجي لبعض العوامل الحادة للقلق والاضطرابات. CNS = الجملة العصبية المركزية

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.9. أي من العبارات التالية صحيح؟

A. البنزوديازيبينات تقطع قنوات الكلوريد مباشرة.

B. تبدي البنزوديازيبينات أفعالاً تسكينية.

C. يتطلب التحسن السريري للقلق 2-4 أسبوعاً من المعالجة بالبنزوديازيبينات.

D. تمتلك جميع البنزوديازيبينات بعض التأثيرات المركبة.

E. تسبب البنزوديازيبينات مثل مثبطات CNS الأخرى تخديراً عاماً.

2.9. أي من التالي هو نوم قصير الأمد؟

A. Phenobarbital.

B. Diazepam.

C. Chlordiazepoxide.

D. Triazolam.

E. Flurazepam.

3.9. أي من العبارات التالية صحيحة؟

A. يبدى الفينوباربيتال خصائص مستكنة.

B. يحرض الديازيبام والفينوباربيتال جملة الإنزيم P450.

C. يفيد الفينوباربيتال في معالجة اليوزفريا الحادة المتقطعة.

D. يحرض الفينوباربيتال التثبيط التنفسي والذي يزداد بتناول الإيثانول.

E. يمتلك اليوسبيرون أفعالاً شبيهة بالبنزوديازيبينات.

4.9. رجل عمره 48 عاماً أصيب بحادث سيارة وأحضر إلى غرفة

الإسعاف، تبين وجود الكحول في دمه بمقدار 275 ملغ/دل عند

قبوله. تبين سجلاته بأنه شقي قبلاً سابقاً بسبب اختلاجات

متعلقة بالكحول، أكدت زوجته أنه قد شرب الكحول بكثرة خلال

الأسابيع الثلاثة السابقة، ما هي المعالجة التي يجب أن يزود بها

إذا قرر سحب الكحول؟

A. لا توجد معالجة.

B. Lorazepam.

C. Phenobarbital.

D. Phenytoin.

E. Buspiron.

الجواب = D. على الرغم من أن جميع البنزوديازيبينات تسبب تركباً فإن الأدوية المصنفة بالبنزوديازيبينات في الشكل 1-9 تخرج من أجل معاقلة اضطراب النوم. تعزز البنزوديازيبينات ارتداد الغشاء ويسببها ما يزيد تعوية الكلوريد. البنزوديازيبينات لا تحفز الأدم وإنا قد ننقص الفلج للشاركت للأدم. وخلافاً لحمايات الاكتئاب ثلاثية الخلفات ومثبطات MAO لغفن البنزوديازيبينات فعالة خلال عدة ساعات من الإعطاء. لا تسبب البنزوديازيبينات تخديراً عاماً. ولذلك تعد أدوية مأمونة ذات منسوب علاجي عال.

الجواب = D. تريازولام هو دواء قصير الفاعل جداً ويستعمل كمساعد في التخدير السني.

الجواب = D. تعد مشاركة الفينوباربيتال والإيثانول قاتلة. إن الفينوباربيتال غير قادر على تعديل غشاء الأدم. الفينوباربيتال غير قادر على تغيير غنية الأدم. وهو فقط الذي يحرض الجملة P450 السيوكرومية المستقلة للأدوية بقوة. يمنع استعمال الفينوباربيتال في معالجة اليوزفريا الحادة المتقطعة. اليوسبيرون يعتمد على الخصائص المضادة للاختلاج والمخوية لتعضلات التي تمتلكها البنزوديازيبينات ويسبب فقط تركباً أصغر.

الجواب = B. من الأهمية معالجة النوب الاختلاجية المشاركة لتسحب الكحول. البنزوديازيبينات، كالديازيبام وكلورباربيتوكسيد، والفورازيبام قصير الفاعل فعالة في السيطرة على هذه المشيكة. وهي أقل تركباً من الفينوباربيتال والفينوثيون.

١. نظرة عامة

يُصنف هذا الفصل مجموعتين من الأدوية التي تعمل بشكل رئيسي على تنبيه الجملة العصبية المركزية. المجموعة الأولى تتضمن المنبهات النفسية الحركية وتسبب الاستثارة والشدق وتقلص الشعور بالثعب وتزيد التفاعلية الحركية. المجموعة الثانية تتضمن المهلوسات والأدوية المحاكية النفسية وتسبب تغيرات عميقة في نمط الأفكار والمزاج مع تأثيرات قليلة على جذع الدماغ والنخاع الشوكي. يلخص الشكل 1-10 الأدوية المنبهة للجملة العصبية المركزية. تمتلك منبهات CNS استعمالات سريرية متنوعة ولها أهمية لكونها قابلة للمعايرة كما هي حال منبهات الجملة العصبية المركزية المذكورة في الفصل 9 والمخدرات في الفصل 14 (الشكل 2-10).

١١. المنبهات النفسية الحركية

A. مركبات الميثيل زانثين Methixanthines

تتضمن هذه المجموعة الثيوفيلين الموجود في الشاي، والثيوبرومين الموجود في الكوكا، والكافيين. الكافيين هو المنبه الأكثر استهلاكاً في العالم ويوجد بتركيز عالية في القهوة، كما يوجد في الشاي ومشروبات الكولا وحلوى الشوكولا وفي الكوكا.

١. آلية الفعل: اقترح العديد من الآليات لأفعال الميثيل زانثين، منها إزقاء (تبادل مواقع) الكالسيوم خارج الخلية، وإزدياد cAMP، وإزدياد cGMP نتيجة تنشيط الفسفو داي إستيراز، وحصار مستقبلات الأدينوزين-2 وتساوهم هذه الآلية الأخيرة على الأرجح في تأثيرات الاستهلاكات الاعتيادي للمشروبات الحاوية على الكافيين.

2. الأفعال

a. CNS الكافيين الموجود في كوب إلى كوبين من القهوة (100-200 ملغ) يتقلص الوهن ويزيد التيقظ العقلي كنتيجة لتنبيه القشر وياحات أخرى من الدماغ. يسبب استهلاك 1.5 ملغ من الكافيين (15-20 كوباً من القهوة) قلقاً ورجاشاً. ينتبه النخاع الشوكي بالجرعات العالية جداً من الكافيين (5-6 غ). قد يحدث التخلل نحو الخصائص المنبهة للكافيين بسرعة، أما السحب فينطأهر بشعور بالثعب والتركين.

b. الجملة القلبية الوعائية، تمتلك الجرعة المئوية من الكافيين تأثيرات إيجابية في التقلص العضلي للقلب وسرعته. [ملاحظة: زيادة هوصية القلب قد تكون

منبهات الجملة العصبية المركزية

المنبهات النفسية الحركية

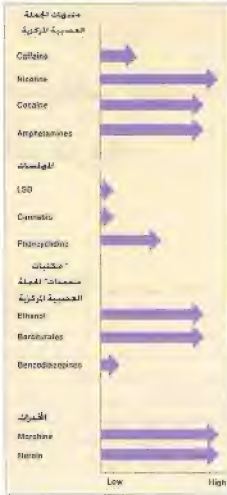
- Amphetamine
- Armadafinil
- Atomoxetine
- Caffeine
- Cocaine
- Dextroamphetamine
- Lisdexamfetamine
- Methylphenidate
- Modafinil
- Nicotine
- Theobromine
- Theophylline
- Varenicline

للواء الحادثة للمهلوسات

- Lysergic acid diethylamide (LSD)
- Phencyclidine (PCP)
- Tetrahydrocannabinol (THC)

الشكل 1-10

ملخص للأدوية المنبهة للجملة العصبية
المركزية (CNS).



الشكل 2.10

الاحتمال النسبي للاعتماد القهري على المواد المعاقرة

جرعة منخفضة من النيكوتين



تيفك وارترء

جرعة عالية من نيكوتين



شلل تنفسي

الشكل 3.10

أفعال النيكوتين في الجملة العصبية المركزية

ضارة للمرضى المصابين بختناق الصدر. كما أن تسرع القلب عند مرضى آخرين قد يحرض حدوث تقلصات بطينية باكرة.]

3. الفعّل المُدر للبول، يمتلك الكافيين فعلاً مدرّاً خفيفاً إذ يزيد إدرار الصوديوم والكلور واليوناتسيوم في البول.

4. الحساسية العديدة: يجب على الأشخاص المصابين بقرحات هضمية اجتناب المشروبات المحتوية على الميثيل زانثين لأنها تنبه إفراز حمض كلور الماء من مخاطية المعدة.

3. الاستعمالات العلاجية: يرخي الكافيين ومشتقاته العضلات الملساء القصبية. [لاحظ أنها كانت سابقاً العلاج الرئيسي للربو، وقد حلت محلها أدوية أخرى مثل مقدرات بيتا-2 والستيرويدات القشرية.]

4. الحرائك الدوائية: تمتص الميثيل زانثينات بالطريق القموي جيداً. ويتوزع الكافيين عبر الجسم بما فيه الدماغ، وتعتبر الأدوية المشيمة إلى الجنين ويتم إفرازها في حليب الأم المرضع. تستقلب جميع مركبات الميثيل زانثين في الكبد وتطرح مستقلباتها في البول.

5. التأثيرات الضارة: تسبب الجرعات المعتدلة من الكافيين أرقاً وقللاً وهياجاً. يحدث التسبب بالجرعات العالية، ويظهر بالقي والاختلاج. الجرعة المميتة من الكافيين هي حوالي 10 غ (حوالي مئة كوب من القهوة) وهي تحرض حدوث اللانظميات، ولذلك فإن الوقاية بسبب الكافيين بعيدة الاحتمال جداً. يحدث التواء والهياج والصداغ عند الذين يستهلكون الكافيين بشكل روتيني أكثر من 600 ملغ باليوم (أي تقريبا ستة أكواب من القهوة يومياً) ومن ثم يتوقفون فجأة.

B. نيكوتين Nicotin

النيكوتين هو المكون الفعال في التبغ، وعلى الرغم من أنه لا يستعمل علاجياً في الوقت الحالي (إلا في معالجة الإقلاع عن التدخين، ص 117) فإنه لا يزال مهماً لكونه الأكثر استعمالاً (بعد الكافيين) كمثبة للجملة العصبية المركزية، والدواء الأكثر معاقرة بعد الكحول. وبالمشاركة مع القطران وأول أكسيد الكربون الموجود في دخان السجائر فإن النيكوتين يمثل عامل اختطار رئيسياً في الأمراض الرئوية والقلبية الوعائية والعديد من السرطانات وأمراض أخرى. كما أن علاج الاعتماد عليه ليس سهلاً.

1. آلية الفعل: يسبب النيكوتين بجرعاته المنخفضة تنبهاً للعقد الذاتية فينزع استقباطها، وتسبب الجرعات العالية حصاراً عقدياً. توجد المستقبلات النيكوتينية في عذدة من المواقع في الجملة العصبية المركزية ولها علاقة بالخصائص المنبهة للدواء.

2. الأفعال

هـ CNS: إن النيكوتين ذواب بدرجة عالية في الشحوم، ويعبر الحائل الدموي الدماغى بسهولة. يسبب تدخين السجائر أو تناول جرعات منخفضة من النيكوتين درجة ما من الشفق Euphonia والتيقظ والاسترخاء، كما أنه يحسن الانتباه والتعليم وحل المشاكل وزمن الإرتكاس. تسبب الجرعات العالية من النيكوتين شللاً تنفسياً مركزياً وهيولاً شديداً في الضغط، بسبب الشلل البصلي (الشكل 3.10)، النيكوتين مثبط للشهية.

احتمال الإدمان



Nicotine

الشكل 10، 4

يؤدي تناول النيكوتين إلى احتمال الإدمان.

د. **التأثيرات المحيطية:** التأثيرات المحيطية للنيكوتين معقدة. إن تنبيه العقد الودية أو لب الكظر يزيد ضغط الدم وسرعة القلب. ولذلك فإن استعمال التبغ صار يشكل خاص عند مرضى ارتفاع الضغط. ويعاني العديد من المرضى المصابين بأمراض وعائية محيطية من تفاقم الأعراض بسبب التدخين، فمثلاً يمكن أن يؤدي التقيض الوعائي المحرض بالنيكوتين إلى نقصان جريان الدم الإكليلي مما يسبب لمرضى الخناق الصدري، كما يزيد تنبيه العقد اللاودية النشاط الحركي للأعضاء. وفي الجرعات الأعلى ينخفض ضغط الدم ويتوقف النشاط في السبيل الهضمي وبعضية المثانة كنتيجة لحصار العقد اللاودية المحرض بالنيكوتين.

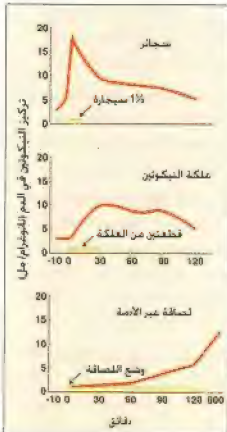
3. **الحرائك الدوائية:** النيكوتين ذواب بدرجة عالية في الشحم، ولذلك فهو يمتص بسهولة من مخاطية الفم والرتتين والمخاطية الهضمية والجلد. يعبر النيكوتين الغشاء المشيمي ويفرز في حليب الأم المرضع. تحتوي غالبية السجائر على 0.6-8 ملغ من النيكوتين، ويستنشق المدخن 1-2 ملغ من النيكوتين في كل سيجارة. الجرعة الميئة العادة 60 ملغ. إن أكثر من 90% من النيكوتين المستنشق يتم امتصاصه. تتم تصفية النيكوتين باستقلابه في الرئة والكبد ثم إفراجه في البول. ويتطور تحمل تأثيراته السمية بسرعة، غالباً خلال بضعة أيام من بدء الاستعمال.

4. **التأثيرات الصادرة:** تتضمن التأثيرات العصبية المركزية الهياج والرعاش. وقد يسبب النيكوتين أيضاً مضاعفاً مموياً وإسهالاً ويزيد سرعة القلب وضغط الدم. كما يزيد تدخين السجائر معدل استقلاب للعديد من الأدوية.

5. **مقلادة السحب:** كما في الأدوية الأخرى في هذه المجموعة، فإن النيكوتين هو مادة مسببة للإدمان، حيث يتطور اعتماداً الفيزيائي بسرعة وقد يكون شديداً (الشكل 10-4). يتظاهر السحب بهياج وقلق وتعمل وضعوية في التركيز وصداغ وأرق، كما تتأثر الشهية، ويحدث ألم بطني غالباً. [ملاحظة: إن برامج الإقلاع عن التدخين التي تتضمن معالجتين دوائية وسلوكية هي الأكثر نجاحاً في مساعدة الأشخاص في التوقف عن التدخين]. لقد تبين أن كلاً من اللصاقة عبر الجلد والعلكة الحاويتين على النيكوتين تنقص أعراض سحب النيكوتين وتساعد المدخن على إيقاف التدخين. مثلاً، إن التركيز الدموي للنيكوتين الناتج عن استعمال علكة النيكوتين يعادل حوالي نصف المستوى الذروي الذي يحدثه التدخين (الشكل 10-5). يمكن لليبوبروبيون Bupropion (وهو مضاد اكتئاب: ص 143) أن ينقص من اشتها السجائر.

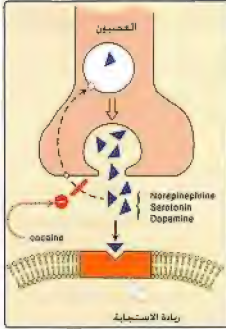
C. فارينيكليين Varenicline

هو مشابه جزئياً للمستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية العصبية $\alpha_4\beta_2$ في الجملة العصبية المركزية. ولأنه مشابه جزئياً فقط، فإنه يسبب تأثيرات شمية أقل من تلك التي يسببها النيكوتين نفسه (النيكوتين هو مشابه كامل لهذه المستقبلات). ولذلك، فإنه مفيد كدواء إضافي في الإقلاع عن التدخين عند المرضى الذين يعانون من أعراض سحب النيكوتين. كما أن الفارينيكليين يعمل نحو إضعاف تأثيرات الثواب للنيكوتين إذا انتكس المريض وعاد إلى التدخين. يجب أن يراقب المرضى خوفاً من توارر أفكار انتحارية وكوابيس اليقظة وتبدلات المزاج.



الشكل 10، 5

تركيز النيكوتين الدموي عند الأفراد المدخنين أو الذين يمضغون المصمغ النيكوتيني أو الذين يستعملون لصاقة نيكوتينية غير الالامدة.



الشكل 6.10
آلية فعل الكوكايين.

D. كوكايين Cocaine

هو دواء مسبب للإدمان، غير باهظ الثمن، ومتوافر على نحو واسع، حيث يعاقره يوميا أكثر من ثلاثة ملايين شخص في الولايات المتحدة، ولذلك فقد صنف في الجدول II من قبل وكالة مكافحة المخدرات الأمريكية.

1. **آلية الفعل:** إن آلية فعله الرئيسية المسؤولة عن تأثيراته المحيطة والمركزية هي حصار استرداد أحاديّات الأمين (نورإيبينفرين، سيروتونين، ودوبامين) إلى داخل النهايات قبل المشيكية التي تحررت منها النواقل العصبية (الشكل 6-10). ينجم هذا الحصار عن ارتباط الكوكايين بنواقل استرداد أحادية الأمين وهذا يبطئ ويقيي الأفعال المركزية والمحيطية لأحاديّات الأمين هذه. وبشكل خاص، تؤدي إطالة التأثيرات الدوبامينية في جهاز السعادة الدماغية (الجهاز الحوفي) إلى حدوث الشغف الشديد الذي يسميه الكوكايين في البداية. يؤدي تناول المزمّن للكوكايين إلى نشأ الدوبامين والذي يؤدي إلى الدخول في حلقة معيبة من اشتها الكوكايين والذي يفرج الاكتئاب الشديد بشكل مؤقت (الشكل 7-10).

2. الأفعال

a. CNS: يتجم التأثيرات السلوكية للكوكايين عن قدرته على تنبيه القشر وجذع الدماغ. يزيد الكوكايين التنبيه العقلي ويسبب شعوراً بالعاقة والشغف شبيهاً بذلك الناتج من الأمفيتامين. على نحو شبيه بالأمفيتامين، يسبب الكوكايين إلهاسات وتوهيمات زوئية أو توهيمات العظمة. يزيد الكوكايين النشاط الحركي، وفي جرعاته العالية يسبب رعاشاً واختلاجات، يليه تنهيطا تنفسي ودوراني.

b. **الجملة العصبية الودية:** محيطياً، يقي الكوكايين فعل النورإيبينفرين ويسبب متلازمة المحاربة أو الضرار المميزة لتنبيه الودي، ويرافق ذلك تسرع القلب وارتفاع الضغط وتوسع الحدقة وتقيض وعائي محيطي، تقترح الأدلة الحديثة حدوث اختلال في قدرة منعكسات مستقبلات الضغط على درء التأثير الراجع للضغط.

c. **فرط الحرارة:** الكوكايين هو الوحيد من بين الأدوية المحظورة الذي قد يؤدي إلى الوضاعة ليس فقط بفعل الجرعة وإنما بسبب ميله لإحداث فرط الحرارة. [ملاحظة: إن معدلات الوفيات الناتجة عن الجرعة المفرطة من الكوكايين ترتفع في الطقس الحار.] وحتى الجرعة الصغيرة من الكوكايين داخل الأنف يمكنها أن تضعف التعرق وتوسع الأوعية الدموية الجلدية. كما ينقص أيضاً إدراك الانزعاج الحار.



الشكل 7.10
يملك الكوكايين والأمفيتامين احتمال الإدمان

3. **الاستعمالات السريرية:** يملك الكوكايين فعلاً مخدراً موضعياً، وهو الاستعمال العلاجي الوحيد للكوكايين. مثلاً، يطبق الكوكايين موضعياً كمخدر موضعي أثناء الجراحات العينية والأذنية والأنفية والجراحية، ينتج الفعل المخدر الموضعي للكوكايين من حصاره لقنوات الصوديوم الفعالة فولتاياً، وقد يساهم تدخله مع قنوات البوتاسيوم في قدرته على إحداثه لانغيمات القلبية، [ملاحظة: الكوكايين هو المخدر الموضعي الوحيد الذي يسبب تنهيطاً وعائياً. هذا التأثير مسؤول عن التشنج وانقلاب الحاجز الأنفي المرافق للاستنشاق المزمّن للكوكايين.]



4. الجرائك الدوائية، غالباً ما يتم تعاطي الكوكايين ذاتياً بالمضغ أو داخل الأنف أو التدخين أو وريدياً. تحدث ذروة تأثيره خلال 15-20 دقيقة بعد الإعطاء الأنفي لمسحوق الكوكايين ويختفي فعله خلال 1-1.5 ساعة. تحدث تأثيرات سريعة وقصيرة الأمد بعد الحقن الوريدي للكوكايين أو بعد تدخين الدواء (الشكل 8-10). بسبب أن يده فعله سريعاً جداً فإن احتمال الجرعة المفرطة و الاعتماد يكون أعظمياً بالحقن الوريدي بتدخين مساجير الكوكايين المكسرة Crack Smoking. يتم نزع إستر ونزع ميثيل من الكوكايين فيتحول إلى بينزويل كوني Benzoylecgonine الذي يطرح في البول. إن كشف هذه المادة في البول يدل على تعاطي الكوكايين.

5. التأثيرات الضارة



أ. الطلق، تناول الحاد للكوكايين يؤدي لحفوت استجابة سمية تتمثل في ارتكاس قلبي يتظاهر بفرط ضغط الدم وتسرع القلب والتعرق والزرزالية، وبسبب إحداها للهياج فإن معظم المعارفين للكوكايين يتناولون مع الكحول. هناك منتج من مستقبلات الكوكايين مع الإيثانول هو كوكا إيثيلين وهو أيضاً ذو مفعول نفسي ويعتقد أنه يساهم في السمية القلبية.



ب. الاكتئاب، ينه الكوكايين (على نحو شبيه بالأدوية المنبهة الأخرى) الجملة العصبية المركزية وبلي ذلك فترة من الاكتئاب العقلي، يتعرض المدمن لدى سحب الكوكايين إلى اكتئاب فيزيائي وعاطفي بالإضافة إلى الهياج. يمكن معالجة هذه الأعراض بالبنتزوديازينات أو الفينوثيازينات.



ج. تأثيرات سمية: يحرص الكوكايين على حدوث اختلاجات ولانظميات قلبية معتبة (الشكل 8-10). قد يتطلب الأمر إعطاء الديازيبام وريدياً لضبط الاختلاجات المحرصة بالكوكايين وإعطاء البروبوتولول للسيطرة على اللانظميات القلبية. إن وقوع احتشاء عضل القلب لا يتعلق بجرعة الكوكايين أو مدة استعماله أو طريق الإعطاء. ليس هناك اسم لتحديد هؤلاء الأشخاص الذين قد تحدث لديهم تأثيرات قلبية مهددة للحياة بعد تعاطي الكوكايين.

D. أمفيتامين Amphetamine

هو أمين ودي غير كاتيكولاميني، ويؤدي تأثيرات عصبية وسريعية مشابهة تماماً للكوكايين. ديكسترو أمفيتامين هو مادة رئيسية من مركبات هذا الصنف، ميلا أمفيتامين (يعرف بالسريع) هو مشتق من الأمفيتامين، يمكن تدخينه، وهو مفضل لدى الكثير من المعارفين.

أ. آلية الفعل، كما في الكوكايين، فإن تأثيرات الأمفيتامين على CNS والجملة العصبية المحيطية هي تأثيرات غير مباشرة، حيث يعتمد كلاهما على ارتفاع مستوى النواقل العصبية الكاتيكولامينية في الأجزاء المشبكية. يحقق الأمفيتامين هذا التأثير بإطلاقه مخازن الكاتيكولامينات داخل الخلية (الشكل 9-10). ولأن الأمفيتامين يثبط إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين (MAO)، يتم بسرعة إطلاق مستويات عالية من الكاتيكولامينات في الأجزاء المشبكية. إن التأثيرات السلوكية للأمفيتامين ومشتقاته شبيهة بالكوكايين على الرغم من اختلاف آلية الفعل.

الشكل 8.10

التأثيرات الرئيسية للكوكايين

2. الأفعال

a. CNS: تجتمع التأثيرات السلوكية للأمفيتامين عن إطلاق الدوبامين والنورإيبينيفرين، يتبّه الأمفيتامين كامل المحور الدماغي الشاخي، وجذع الدماغ والبصلة، يؤدي هذا إلى ازدياد التيقظ ونقص التعب ونقص الشهية والأرق. إن التأثيرات المنبهة للجملّة العصبية المركزية للأمفيتامين ومشتقاتها دفعت إلى استعماله في معالجة الأطفال المصابين بفرط النشاط، ومعالجة التفقيص (النوم الانتيابي) ولضبط الشهية. يمكن أن تسبب الجرعات العالية حالة ذهانية واختلاجات.

b. الجملّة العصبية الداقية، إضافة إلى عمله الواضح في الجملّة العصبية المركزية فإن الأمفيتامين يؤثر في الجملّة الأدرينية بشكل غير مباشر فينبه المستقبلات من خلال إطلاقه للنورإيبينيفرين.

3. الاستعمالات العلاجية: تتضمن العوامل التي تحد من الفائدة العلاجية للأمفيتامين الاعتماد النفسي والفيزيولوجي (مشابه لذلك الذي للكوكايين) وحدوث التحمل نحو التأثيرات المشبعة والمقنعة مع الاستعمال المزمن. ولكن التحمل أقل للتأثيرات السمية العصبية المركزية (مثل الاختلاجات).

d. اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (ADHD): بعض الأطفال اليافعين مفرطو الحركة وليس لديهم القدرة على المشاركة في أي نشاط لأكثر من بضع دقائق. إن dextroamphetamine ومشتق الأمفيتامين methylphenidate قادران على تحسين الانتباه وتخفيف العديد من المشاكل السلوكية لهذه المتلازمة وإنقاص فرط الحركة التي يديها هؤلاء الأطفال. Lisdexamfetamine هو طليعة دوائية تتحول إلى dextroamphetamine بعد الامتصاص والاستقلاب الهضمي، وهو قليل مدة انتباه المريض مما يحسن أداءه الوظيفي في المدرسة. Atomoxetine هو دواء غير منبه، ومصادق عليه لمعالجة الأطفال والمراهقين المصابين بـ ADHD. [ملاحظة: يجب أن لا يعطى هذا الدواء للأشخاص الذين يتناولون مثبطات MAO ويوصى بعدم إعطائه لمرضى الزرق ضيق الزاوية]. وخلافاً لـ methylphenidate الذي يحصر استرداد الدوبامين فإن Atomoxetine يشجع استرداد النورإيبينيفرين، كما أنه لا يسبب الاعتماد وهو ليس من المواد الخاضعة لرقابة القانون.

b. النوم الانتيابي (التفقيص) Narcolepsy: هو اضطراب نومي نادر نسبياً، يتميز بنوب من النوم أثناء النهار بشكل خارج عن السيطرة، ويترافق أحياناً بالجمدة cataplexy أو فقدان السيطرة على العضلات، أو حتى الشلل في حالات الانفعال القوي كما في حالات الضحك. ولكن المشكلة التي يعالج لأجلها المريض هي النوم وذلك بأدوية كالأمفيتامين أو ميلث فينيدات، ومؤخراً طرح دواء أحدث هو modafinil ومشتقه amodafinil (R-entamer) لمعالجة النوم الانتيابي. يسبب modafinil تأثيرات شبيهة ونسبة أقل، وتبدلاً أقل في المزاج والإدراك والتفكير، وشعوراً يتوافق مع منبهات عصبية مركزية أخرى، كما أنه يعزز اليقظة. آلية عمله غير واضحة، ولكنها قد تتعلق بالجهازين الأدريني والحوفي، على الرغم من أنها تبدو مختلفة عن آلية فعل الأمفيتامين. Modafinil فعال عن طريق الفم، ويتوزع



الشكل 9.10

آلية فعل الأمفيتامين.



دوخة



فرط ضغط الدم



أرق



تخليط



احتمال الإدمان



غشيان



إسهال

الشكل 10.10

التأثيرات الضارة للأمفيتامينات.

على نحو جيد في الجسم، ويخضع لاستقلاب كبدى شديد، وتطرح مستقلباته في البول. من التأثيرات الضائرة الرئيسية الصداع والغثيان والتهاب الأذن. هناك دليل ما يشير إلى إمكانية حدوث الاعتماد الفيزيائى مع Modafinil.

4. الحرائك الدوائية: يمتص الأمفيتامين بشكل كامل من السبيل المعدي المعوي، ويستقلب في الكبد ويخرج في البول. [ملاحظة: إن إعطاء عوامل مقبولة للبول يزيد من الأشكال غير المشردة من الدواء وينقص من إطراره.] إن الأشخاص الذين يعاقرون الأمفيتامين يتعاملونه بالحقن الوريدية أو بشدخنة، يدوم الشفق الذي يسببه بالأمفيتامين 4-6 ساعات-أي أطول بشدخنة أضعاف من تأثيرات الكوكايين.

5. التأثيرات الضائرة: يسبب الأمفيتامين إدماناً ويؤدي إلى الاعتماد والتحمل وسلوك السعي وراء الدواء (Drug-Seeking Behavior). كما يمتلك التأثيرات غير المرغوبة التالية:

أ. تأثيرات مركزة: تتضمن التأثيرات المركزة غير المرغوبة: الأرق والهياج والضعف والدوخة والرعاش ومنعكسات مفرطة النشاط (الشكل 10-10). يسبب الأمفيتامين أيضاً تخليطاً وهذياناً وحالات هلع ونزعات انتحارية ولا سيما عند المصابين بأمراض عقلية. الاستعمال المزمّن للأمفيتامين يسبب حالة ذهان الأمفيتامين وهي تشبه النوب الذهانية المرافقة للقصاص. يرافق الاستعمال المديد للأمفيتامين حدوث اعتماد نفسي وفيزيائي، ولكن تحمل تأثيراته يحدث خلال بضعة أسابيع. تعالج الجرعة المفرطة من الأمفيتامين بالكولوروبرومازين أو بالهالوبيريدول الذي يخفف الأعراض العصبية المركزة وارتفاع الضغط. بسبب تأثيراته الحاصرة لأقنعة الأدرينية، تنجم التأثيرات الضائرة للأمفيتامين عن تأثيره على مركز الإطعام الوطائي الوحشي، إن 3,4-Methylenedioxymethylamphetamine (يعرف أيضاً كـ MDMA أو Ecstasy) هو مشتق صناعي لـ methamphetamine مع خصائص منبهة ومولدة للإفلاسات (ص 597).

ب. تأثيرات قلبية وعائية: إلى جانب تأثيراته العصبية المركزة، يسبب الأمفيتامين خفقاناً ولاطمعيات قلبية وارتفاع الضغط، وأثماً خفائياً وموجهاً دورانياً. قد يحدث أيضاً صداع وشمسيرة وترقق غزير. ونظراً لتأثيراته القلبية الوعائية فيجب عدم إعطاء الأمفيتامين للمصابين بمرض قلبي وعائي أو الذين يتناولون مثبطات MAO.

ج. تأثيرات هضمية: يؤثر الأمفيتامين في الجهاز الهضمي مسبباً غثياناً وقيئاً ومغصاً بطنياً وإسهالاً. يزيد إعطاء بيكربونات الصوديوم من إعادة امتصاص الديكستروأمفيتامين من النهييات الكلوية إلى مجرى الدم.

د. موانع الاستعمال: يجب عدم استعمال الدواء عند المصابين بارتفاع الضغط أو الأدوية القلبية الوعائية أو فرط الدرقية أو الزرق أو عند الذين لديهم سوابق معاقرة الأدوية.

F. ميثيل فينيدات Methlyphenidate

هو منبه للجملعة العصبية المركزة شبيه بالأمفيتامين. وقد يؤدي استعماله إلى معاقرة. على الرغم من أن احتمال الإدمان هو متار للحد. ويصنف هذا الدواء في

الجدول الثاني II من الأدوية (ص 541). وهو من أكثر الأدوية وصفاً عند الأطفال. ويصدر أن 4-6 مليون طفل في الولايات المتحدة يتناول الميثيل فينيدات يومياً من أجل ADHD. لقد تمت الموافقة على استعماله على مصارغه leomer الديكسميثيل فينيدات dexmethylphenidate

1. **آلية الفعل:** قد ينتج الأطفال المصابون بـ ADHD إشارات دوپامينية ضعيفة، ويقترح ذلك أن النشاطات المثيرة للاهتمام تعطي هؤلاء الأطفال مكافأة أقل. إن آلية التأثير المثبة للميثيل فينيدات غير مفهومة في الوقت الحاضر، ولكن دراسة حديثة استعملت التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET-scan قد فتحت بعض الأفق المحتملة، فقد أظهرت أن الميثيل فينيدات يثبط نقل الدوبامين بدرجة أقوى من الكوكايين فتجعل الدوبامين متوافراً بشكل أكبر. [ملاحظة: قد يكون الميثيل فينيدات أقل احتمالاً لأن يُعاقَر إذا ما هورن بالكوكايين، لأنه أيضاً دخلاً إلى الدماغ منه فلا يزيد مستويات الدوبامين بسرعة مثلهما يفعل الكوكايين].

2. **الاستعمالات العلاجية:** لقد استعمل الميثيل فينيدات لعدة عقود من أجل معالجة ADHD عند الأطفال من عمر ستة إلى ستة عشر عاماً، وهو فعال أيضاً في معالجة النوم الانتبائي، وخطافاً للميثيل فينيدات، فإن dexmethylphenidate غير مستطلب في معالجة النوم الانتبائي.

3. **الحوادث الدوائية:** يمتص كل من الميثيل فينيدات والديكسميثيل فينيدات بسهولة عند الإفشاء الفموي، ويتساقط تراكيزها في الدماغ تلك التي في البلازما، يطرَح الناتج المنزوع الإستر، حمض الريثيلينيك، في البول.

4. **التفاعلات الضائرة:** التأثيرات المعبية المعوية هي الأكثر شيوعاً وتتضمن ألباً بطنياً وغيثاناً، وتشمل التفاعلات الأخرى القمه والأرق والفرقة والصم، ويبدو أن الميثيل فينيدات يزيد من تواتر التوب عند مرضى الصرع ولا سيما إذا كان المريض يتناول مضادات الاكتئاب، يمنع استعمال الميثيل فينيدات عند المصابين بالرق.

5. **التداخلات الدوائية:** بيئت الدراسات إمكانية تداخل الميثيل فينيدات في استقلاب الوارفارين والديفينيل هيدانتوين والفينوباريتال والبريميدون ومضادات الاكتئاب انثلاثية الحلقات.

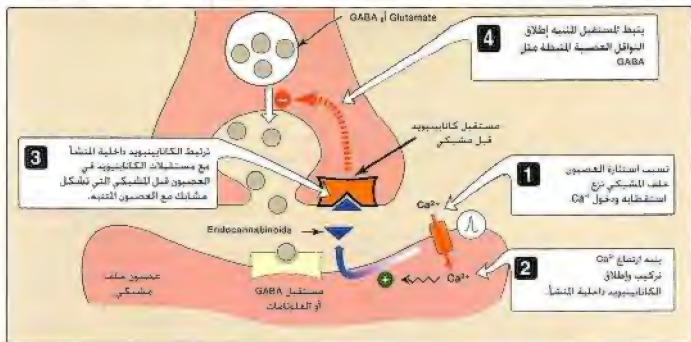
III. المواد المحدثّة للهلوسة (المهلّسات) Hallucinogens

تمتلك بعض الأدوية تأثيراً رئيسياً يكمن في القدرة على تحريض حالات من تبدل الإدراك وتذكر الأحلام. وتترافق العديد من حالات التبدل هذه بتغيرات في اللون والسطوع في البيئة مع تغير مستعر في الأشكال والألوان. إن الأشخاص الذي يقعون تحت تأثير هذه الأدوية يصبحون غير قادرين على اتخاذ قرارات عادية لأن الدواء يؤثر على التفكير العقلاني لديهم. تعرف هذه المركبات بالهلّسات أو الأدوية المحاكية للذهان.

A. ثنائي إيثيلامين حمض اللايسر جيك

Lysergic acid diethylamide: LSD

يؤثر LSD على العديد من المواقع في الجملة العصبية المركزية، ويبدو فعالية مثلكة للسيروتونين في المستقبيلات 5-HT₂ قبل الشيكية في الدماغ المتوسط، كما إنه مع مستقبلات 5-HT₂ وتتعلل الجملة العصبية الودية مسببة توسع الحلقة ارتفاع ضغط الدم وانسحاب الشعر وارتفاع حرارة الجسم. يمكن أن تحرض الجرعات القموية



الشكل 11.10

مستقبل الكانابينويد GABA - حوض غاما أميتوبونيريك

المخفضة من LSD حدوث إهلاسات مع ألوان فاقعة، كما يحدث تبدل في المزاج أيضاً. ويحدث تحمل واعتماد فيزيائي، ولكن الاعتماد العقلي نادر. تتضمن التأثيرات الضائرة فرط المنعكسات والقيان والضعف العضلي. قد تسبب الجرعات العالية تغيرات ذهانية مديدة عند الأشخاص المستعدين. يمكن للهالوسيدول ومضادات الذهان الأخرى أن تحصر الفعل المهلس لـ LSD وتجهض هذه المتلازمة بسرعة.

B. رباعي هيدروكانابينول (THC) Tetrahydrocannabinol

القلواني الرئيسي ذو الفعالية النفسية الموجود في الماريجوانا هو دلتا-9-تتراهيدرو كانابينول (THC) المتوافر باسم Dronabinol. واعتماداً على الوضع الاجتماعي فإن THC يسبب شعاعاً يليه ناعساً وارتخاء إضافة إلى تأثيره قصير الأمد على الذاكرة والنشاط العقلي، مثل ذلك المطلوب لقيادة سيارة. تتضمن تأثيراته الواسعة: تثبيبه الشهية، جفاف الفم Xerostomia، إهلاسات بصرية، وتوهجات، وتعزيز النشاط الجنسي. لقد عثر على مستقبلات لـ THC تدعى CB1 في النهايات العصبية المنقطة قبل المشيكية التي تتشابك مع العصبونات الهرمية. تترن مستقبلات CB1 مع البروتين G، على نحو مشابه للجائون داخلية المنشأ في الجهاز الأفيوني فقد تم تحديد كانابينويدات داخلية في الجملة العصبية المركزية. ترتبط هذه المركبات مع مستقبلات CB1، وهي مشتقة من الغشاء ويتم تركيبها عند الطلب، وقد تعمل كمعدلات عصبية موضعية (الشكل 11.10). إن تأثير THC يحدث بتواسط مستقبلات CB1 ولا يزال قيد الدراسة. تظهر تأثيرات THC فوراً بعد تدخين الدواء، ولكن التأثيرات الأعظمية تأخذ حوالي عشرين دقيقة، وتزول التأثيرات بشكل كبير بعد ثلاث ساعات. يعطى Dronabinol فموياً، وذروة تأثيره خلال 2-4 ساعات. تدوم التأثيرات ذات المفعول النفسي حتى ست ساعات، ولكن تأثيراته المنبهة للشهية قد تستمر حتى 24 ساعة. الدواء ذواب بدرجة عالية في الشحم، وحجم توزيعه كبير. ويستقبل THC بدرجة كبيرة في الكبد بوساطة الأوكسيداز ذو الوظيفة المختلطة. وي طرح معظمه بالطريق

تسرع قلب

فرط ضغط الدم

إهلاسات

الشكل 12.10

التأثيرات الضائرة لرباعي هيدروكانابينول



الصفراوي، تتضمن تأثيراته الضائرة زيادة سرعة القلب وهبوط ضغط الدم وأحمرار المتحممة، يحدث في الجرعات العالية دُهان مممي (الشكل 10-12). يحدث تحمل واعتماد فيزيائي خفيف باستمرار استعمال الدواء. يستطبل *Dronabinol* كمثيه للشهية عند المصابين بالإيدز الذين يفقدون وزنهم، كما يعطى أحياناً من أجل القيء الشديد الناجم عن العلاج الكيميائي للسرطان (راجع ص 337). إن معاكس مستقيل *CB1* الـ *Rimonabant* (وهو قيد التجزئة السريرية حالياً) فعال في معالجة البدانة، وقد وجد أنه ينقص الشهية ووزن الجسم، ولكنه يسبب بعض الاضطرابات النفسية كالقلق والاكتئاب.

C. فينسايكليدين (PCP) Phencyclidine

يعرف بغير الملائكة، ويُسبب امتداد الدوبامين، و 5-HT والنورأبييترفين. إن الفعل الرئيسي للفينسايكليدين هو حصره لقناة شاذية منظمة من قبل النميض *NMDA* من مستقيل الغلوتامات، ويؤدي ذلك إلى منع مرور الشوارد المهمة (لا سيما Ca^{2+}) عبر القناة. يمتلك الفينسايكليدين أيضاً فعالية مضادة للكلولين، ولكنها المدهش أنها تسبب فرط إلتحاب. الفينسايكليدين هو مضاهي للكتامين ويسبب تخديراً تقارقياً (المريض غير متجسس للألم، ولكنه غير فاقد للوعي) وتسكيناً. في هذه الحالة، يسبب في هذه الحالة خدراً في الأطراف، وبمشية ترنحية (متمايلة)، وتلعشاً في الكلام، وصلابة عضلية، ويحدث أحياناً سلوك عدائي أو غريب، ينتج عن الجرعة المفرطة تخدير وخيل وسبات، ولكن تبقى العينان مفتوحتين على نحو غريب، وتزداد الحساسية نحو المنبهات الخارجية، وقد تدم التأثيرات العصبية المركزية لمدة أسبوع، يتطور التحمل غالباً مع الاستعمال المستمر.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.10 شاب مصاب بهياج شديد، أحضر إلى غرفة الإسعاف برققة الشرطية. وقد أظهر الفحص النفسي أنه كان يشتم الكوكايين عدة مرات في الأيام القليلة السابقة، وآخر مرة كانت منذ عشر ساعات، أعطي دواء سبب له تركباً نوعاً، الدواء الذي استعمل لتقلب على مظاهر سحب الكوكايين عند هذا المريض هو على الأغلب:

Phenobarbital A

Lorazepam B

Cocaine C

Hydroxyzine D

Fluoxetine E

الجواب : B الخصائص الشفافة للقلق للمزود بارينبات. مثل اللورازيبام جعلتها الأداة المفضلة لمعالجة القلق والهياج الناجم عن سحب الكوكايين. تمتلك اللورازيبام خصائص مخدنة أيضاً. تمتلك الفينوباربيتال خصائص مخدنة ولكنه خصائصه الحالية للقلق هي أفضل من المزود بارينبات. الكوكايين يحد ذاته قد يعاكس هياج المحسب. ولكن استعمله إنه إن يكون ملائماً. هيدروكسيبرين هو مضاد هستامين وهو فعال كمليوم ويستعمل أحياناً في معالجة القلق ولا سيما إذا كان هناك هي. فلوكتسيفين هو جضاء اكتئاب ليس له تأثيرات هورية على القلق

1. نظرة عامة

يعد التخدير انعام أساسياً في الممارسة المنزيرية لأنه يجعل المريض بحالة تسكين وسهيا وغياب وعي ويرخي العضلات ويكبت المنعكسات غير المرغوبة. لا يوجد دواء واحد لديه القدرة على إنجاز هذه التأثيرات بسرعة وسلامة. لذلك فإن العديد من التصنيفات الدوائية المختلفة تستخدم لإحداث التخدير المثالي (الشكل 1-1). تهدف الأدوية قبل التخدير إلى تهدئة المريض وتخفيف الألم ووقايته من التأثيرات غير المرغوبة للمخدر المعطى لاحقاً أو للإجراء الجراحي. تسهل المخدرات العظمية من التقييد وتكثب التوتر العضلي إلى اندرجة المطلوبة لإجراء جراحة. تؤنى المبنيات العامة الفعالة إنشاقاً أو بالعن الوريدي. باستثناء أكسيد النترك فإن جميع المبنيات الإنشاقية تكون طيارة وهالوجينات هيدروكربونية اشتقت من التجارب والأبحاث السريية الباكرة على ثنائي إيثيل الإيثر والكلوروفورم. أما المبنيات الوريدية العامة فتتألف من عدد من الأدوية غير المرتبطة كيميائياً مع بعضها وتستعمل على نحو شائع في التخدير السريع للتخدير.

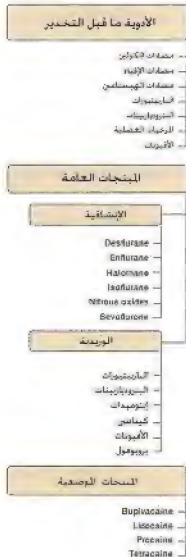
2. عوامل انتقاء المخدر والمتعلقة بالمريض

ينتقي طبيب التخدير في الطور ما قبل العملية أدوية تقدم نظاماً تخديرياً مأموناً وفعالاً اعتماداً على طبيعة العمل الجراحي أو الإجراء التشخيصي. وفيزيولوجية المريض والحالة المرضية والحالة الفارماكولوجية.

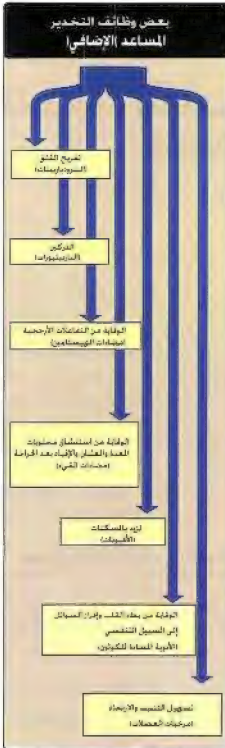
A. حالة الأجهزة العظمية

1. الكيد والكلية؛ يجب الأخذ بالاعتبار الحالة الفيزيولوجية لهذه الأعضاء وذلك لأن الكيد والكلية يؤثران على نحو مديد على توزع وتصفية العوامل المخدرة ولأنهما قد يكونان الموقع المستهدف للتأثيرات السمية. من المهم معرفة أن إطلاق الفلوريد والهروميد والمنشجات الاستقلابية الأخرى للهيدروكربونات الهالوجينية قد تؤثر على هذه الأعضاء. ولأسمما المستقلبات المتراكمة مع تكرار إعطاء المخدر خلال فترة قصيرة من الزمن.

2. الجهاز التنفسي؛ يجب أخذ حالة الجهاز التنفسي بالاعتبار عند استطياب استعمال المخدرات الإنشاقية. فمثلاً إن الربو أو شذوذات انتهوية أو الإرواء قد تصعب من السيطرة على المخدر الإنشاق. جميع المخدرات الإنشاقية تثبط الجهاز التنفسي، كما أنها موسعة للقصبات أبطا.



الشكل 1.11
ملخص لأنواع المبنيات.



الشكل 2.11

مكونات التخدير للتوازن

3. **الجهاز القلبي الوعائي**: على الرغم من أن التأثير الخافض لضغط الدم لمعظم المخدرات يكون مرغوباً أحياناً، فإن الأذية الإقفارية للأنسجة قد تتبع تناقص ضغط الإرواء. إذا كان من الضروري معالجة نوبة هبوط ضغط الدم أثناء إجراء الجراحى فيمكن إعطاء مادة فائقة وعائية. قد يحدث ذلك مع بعض المخدرات مثل الهالوثان Halothane الذي قد يحسس القلب لتأثيرات مولدة لانضغاب النظم للعوامل إتجاه العوامل المحاكية للودي.

4. **الجهاز العصبي**: يؤثر وجود الاضطرابات العصبية (مثل الصرع والوهن العضلي الويل) على اختيار المخدر. وقد يشير تاريخ المريض إلى حساسية محددة وراثياً تجاه فطر الحرارة الخبيث المحرض بالمركبات الهيدروجينية الهالوجينية.

5. **الحمل**: يجب اتخاذ بعض الاحتياطات عند إعطاء المخدرات والأدوية المساعدة للمرأة الحامل. لقد ذكر تقرير واحد فقط أن الاستعمال العارض لأكتيد المتروس Nitrovasirole قد يسبب قشر دم الاصمغ عند الجنين. كما أصيبت أجنة أمهات تناولن البنزوديازيبينات بالشقوق القوية، يجب عدم استعمال الذازييام بشكل روتيني خلال المخاض لأنه يسبب نقص توتر مؤقت ويؤثر على تنظيم الحرارة عند الوليد.

B. الاستعمال المتوافق للأدوية

1. **العوامل الإضافية المتعددة**: يتناول المرضى على نحو شائع واحداً أو أكثر من الأدوية التالية في المرحلة ما قبل التخدير: بنزوديازيبينات مثل Diazepam أو Midazolam لتخفيف من القلق وتسهيل التنفس؛ وبازيبوتورات مثل Phenobarbital للتركين؛ ومضادات الهيستامين مثل الـ diphenhydramine للوقاية من التفاعلات الأرجية، أو الرانيتيدين لإنخفاض حموضة المعدة؛ ومضادات القيء مثل Ondansetron للوقاية من ارتشاف محتويات المعدة؛ والأفيونات مثل Fentanyl للتسكين؛ و/أو مضادات الكولين مثل Scopolamine لتأثيرها المنسي للوقاية من بقاء القلب وإفراز السوائل في السبيل التنفسي (الشكل 2.11). تسهل هذه العوامل على بدء التخدير بشكل لطيف. وعندما تعمل بشكل مستمر فهي تخفف جرعة المخدر المطلوبة للمداومة على مستوى التخدير الجراحي المطلوب (المرحلة III). ولكن مثل هذا الإعطاء المشترك قد يعزز من تأثيرات المخدر غير المرغوبة (مثل نقص التهوية)، وقد يحرض على تأثيرات سلبية غير ملحوظة عندما يعطي كل دواء بغيره.

2. **الاستعمال المتزامن للأدوية غير المخدرة**: قد يخضع مريض الجراحة لمعالجة مزمنة لأعراضهم بالإضافة لاستعمال أدوية قابلة للاعتماد الذي يبدل من استجابتهم للمخدرات، مثلاً، ترتفع في الكحوليين الإنزيمات الميكروزومية الكبدية التي تدخل في استقلاب الباربيتورات، كما أن مدمني الأدوية قد يبدون تحملاً مفرطاً للأفيونات.

III. التحريض، والمداومة والشفاء من التخدير

يقسم التخدير إلى ثلاث مراحل: التحريض، والمداومة والشفاء. يعرف التحريض على أنه فترة من الزمن تبدأ عند بدء إعطاء المخدر إلى مرحلة التخدير الجراحي الفعال عند المريض. وفي مرحلة المداومة يحدث التخدير الجراحي مستمر. ويعرف الشفاء على

أنه الزمن الذي يبدأ منذ انقطاع إعطاء المخدر وحتى استعادة الوعي وعودة المنعكسات الفزيولوجية. يعتمد التحريض على سرعة وصول الدواء بتركيز فعالة إلى الدماغ. بينما يعتبر الشفاء معاكساً للتحريض إذ يعتمد على سرعة انتشار الدواء من الدماغ.

A. التحريض للتخدير Induction

من الضروري أثناء التخدير اجتياز طور الاستثارة العظمير (مرحلة الهذيان II) الذي كان يلاحظ مع بعض المخدرات القديمة ذات بدء الفعل البطيء (راجع ما سيأتي)، لذلك، عادة ما يحرض التخدير العام بمخدر وريدي مثل الثيوبنتال Triopental الذي يسبب غياب الوعي خلال 26 ثانية بعد حقنه. وفي ذلك الوقت قد تعطى أدوية أنشاقية أو وريدية تشكل مشاركة تخديرية اصطفاائية لإنتاج التخدير العميق المرغوب فيه للجراحة (مرحلة II). [لاحظ: يتضمن ذلك غالباً إعطاء المنشارك للمرضى العضلي الهيكلي وريدياً لتسهيل التنبيب والارتخاء، تتضمن الأدوية المستعملة حالياً كمخدرات عضلية، Succinylcholine, Atracurium, Vecuronium, Cisatracurium, Pancuronium, Rocuronium, Poxacurium, Pancuronium]. عند الأطفال الذين يتعدى لديهم إيجاد طريق وريدي تستعمل عوامل مثل Halothane أو Sevoflurane للتحريض على التخدير العام، ويدعى ذلك بالتحريض الإنشاقية.

B. المداومة على التخدير Maintenance

تعرف بالفترة التي يكون فيها المريض مخدراً جراحياً، بعد إعطاء المزيج المخدر المختار يقوم الطبيب المخدر بمراقبة العلامات الحيوية والاستجابة نحو مختلف التنبهات أثناء الإجراء الجراحي ليوازن بعناية كمية الدواء المستنشق وأو الذي يتم تسريبه مع عمق التخدير. يداوم على التخدير عادة بإعطاء مخدرات غازية لأن مثل هذه العوامل تقدم ضبطاً جيداً لعمق التخدير من دقيقة لأخرى. تستعمل الأفيونات عادة مثل Fentanyl من أجل الأثمن إلى جانب العوامل الإنشاقية لأن الأخيرة ليست مسكنات جيدة.

C. الصحو Recovery

بعد العملية الجراحية يسحب الطبيب المزيج المخدر ويراقب عودة الوعي عند المرض. يحدث طور الصحو في غالبية العوامل المخدرة على نحو معاكس للتحريض، ويمثل عودة توزع المخدر من مقر تأثيره (بدلاً من استقلابه). يستمر الطبيب المخدر بمراقبة المريض لتأكد من أنه صحو على نحو تام مع عودة وظائفه الفزيولوجية إلى الوضع الطبيعي (فمثلاً يكون قادراً على التنفس لوحده). يراقب المرضى لكشف تفاعلات السمية المتأخرة كالسمية الكبدية الناتجة عن الهيدروكربونات الهالوجينية.

D. عمق التخدير Depth of anesthesia

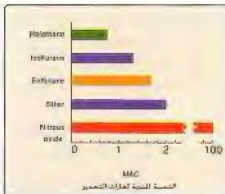
يتقسم عمق التخدير إلى أربعة مراحل، تتميز كل مرحلة بزيادة تخطيط الجملة العصبية المركزية، الذي ينجم عن تراكم الدواء المخدر في الدماغ (الشكل 11-3). تم تمييز هذه المراحل وتحديدتها باستعمال الإيثر Ether الذي يسبب بدء تخدير بطيء. ولكن هذه المراحل صعبة التمييز عند استعمال الهالوثان والمخدرات الشائعة الأخرى وذلك بسبب سرعة بدء التخدير.

1. المرحلة الأولى -التسكين: ينجم فقدان حس الألم من التداخل في نقل حس الألم



الشكل 3.11

مراحل التخدير



الشكل 4.11

التركيزات السنخية الأصغرية (MAC) للغازات التخدير

في المسبيل الوملاني النخاعي. يكون المريض واعياً ومتحدثاً. تحدث تساؤلات ونقص إدراك ألمي باقتراب المرحلة الثانية.

2. المرحلة II-الاستثارة: يعاني المريض من هذيان وسلوك هياج، وارتفاع وعدم انتظام في ضغط الدم، وقد يزداد معدل التنفس. لاجتباب هذه المرحلة من التخدير يعمل الثيوبنتال Thiopental، وهو من الباربيتورات قصيرة الأمد، قبل إعطاء المخدر الاستثافي.

3. المرحلة III-التخدير الجراحي: يحدث في هذه المرحلة انقحام تنفسي وارتقاء في العضلات الهيكلية. تنقص المنعكسات العينية على نحو مشرق إلى أن تتوقف حركات العينين وتثبت العدسة. وقد يتم العمل الجراحي خلال هذه المرحلة.

4. المرحلة IV-الشلل البصري: يحدث خلال هذه المرحلة تثبيط شديد للمراكز التنفسية والمحرك الوعائية، ويحدث الموت بسرعة ما لم تتخذ التدابير للمحافظة على الدوران والتنفس.

1V. المخدرات الإنشاقية

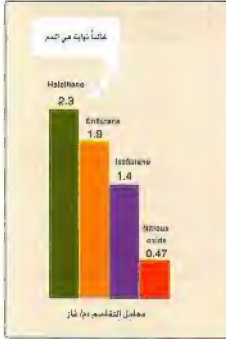
إن استنشاق الغازات يعتبر أساسياً في التخدير، ويستعمل على نحو رئيسي للمحافظة على التخدير بعد إعطاء العامل الوريدي. لا يوجد مخدر أفضل من الآخر في جميع الظروف. تتميز المخدرات الإنشاقية بعيضة غير متوفرة في العوامل الوريدية، حيث يتغير عمق التخدير بسرعة بتغيير تركيز الدواء. المخدرات الإنشاقية عكوسة وذلك لأن غالبيتها تطرح بسرعة من الجسم بواسطة الزفير.

A. الملامح الشائعة للمخدرات الإنشاقية

المخدرات الإنشاقية الحديثة غير قابلة للاشتعال أو الانفجار وتتضمن غاز أكسيد النيتروس Nitrous Oxide إضافة إلى عدد من المواد الهيدروكربونية الهالوجينية الطيارة. تنقص هذه العوامل من المقاومة الوعائية الدماغية مؤدية إلى ازدياد الإرواء الدماغية. تسبب أيضاً توسعاً قصبياً، وتنقص التهوية في الدقيقة (حجم الهواء خلال وحدة الزمن الداخل والخارج من الرئتين) وتقبضاً وعائياً رؤوياً منقصاً للأكسجة (ازدياد المقاومة الوعائية الرئوية في المناطق مميّة التهوية للرئتين الذي يسمح بعود توزع الجريان الدموي الرئوي إلى المناطق الأغنى بالأكسجين). تعتمد حركة هذه العوامل من الرئتين إلى قطاعات الجسم المختلفة على ذوبانيتها في الدم والأنسجة وعلى جريان الدم. تلعب هذه العوامل دوراً ليس فقط في تحريض التخدير. بل أيضاً في التعويض.

B. الفاعلية Potency

تحدد فاعلية المخدرات الإنشاقية كميّاً بالتركيز السنخي الأصغري (MAC). إنه تركيز الغاز المخدر المطلوب الذي يحتاج إليه لثبوت الحركة عند 50% من المرضى والذي يمكن تحريضه بإجراء شق جلد معياري. [لاحظ: MAC يعادل الجرعة الفعالة (ED₅₀) من المخدر]. يعبر عادة عن MAC كنسبة مئوية من الغاز في مزيج ما المطلوبة لتحقيق التأثير. يعتبر التركيز السنخي الأصغري عددياً صغيراً بالنسبة للمخدرات القوية، كالهالوثان، وكبيراً بالنسبة للعوامل الأضعف كأوكسيد النيتروس. لذلك



الشكل 5.11

معامل التقاسم دم/غاز لبعض المخدرات الإنشاقية.

فإن مقلوب التركيز السنخي الأصغري يعتبر مؤشراً على فاعلية المخدر. تقيد قيم التركيز السنخي الأصغري في مقارنة التأثيرات الفارماكولوجية لمختلف المخدرات (الشكل 4-11). كلما كان الدواء المخدر أكثر ذوباناً في الشحم كلما انخفض تركيزه المطلوب لإحداث التخدير، وبالتالي كلما كان المخدر أكثر فاعلية.

C. قبط وتوزع المخدرات الاستنشاقية

إن الضغط الجزئي للمخدر الغازي في منشأ السيل التنفسي هو القوة الدافعة التي تحرك المخدر في المسافة السنخية، ومنه إلى الدم الذي يأتي بالدواء إلى الدماغ ومختلف قطاعات الجسم الأخرى. ولأن الغازات تتحرك من قطاع إلى آخر ضمن الجسم وفقاً لمال الضغط الجزئي، لذلك تحدث الحالة الثابتة عندما يكون الضغط الجزئي في كل قطاع من هذه القطاعات مكافئاً إلى المزيج المستنشق. يتحدد المساق الزمني لبقاء الحالة الثابتة بالعوامل التالية:

1. **دخول المخدر المستنشق إلى الأسناخ (Alveolar wash-in):** يرجع هذا المصطلح إلى استبدال أنغازات الرئوية الطبيعية بالمزيج المخدر المستنشق. يتناسب الوقت المطلوب لهذه العملية مباشرة مع السعة الوظيفية المتبقية من الرئة، وعكساً مع معدل التهوية؛ إنه مستقل عن الخصائص الفيزيائية للغاز. وعندما يتقارب الضغط الجزئي داخل الرئة يبدأ المخدر بالانتقال من الرئة.

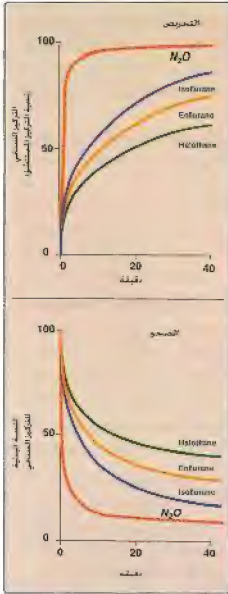
2. **قبط المخدر:** يحدث قبط المخدر كمحصلة لذوبان الغاز في الدم ونتاج القلب وممال تركيز المخدر بين الضغط الجزئي السنخي والوريدي.

د. **ذوبانية المخدر في الدم:** يحدد ذلك بخاصية فيزيائية للجزء المخدر تدعى معامل التقاسم دم/غاز وهو نسبة الكمية الإجمالية من الغاز في الدم إلى طور التوازن الغازي (الشكل 5-11). تختلف الأدوية منخفضة الذوبان وعالية الذوبان في الدم في سرعة تحريضها للتخدير. مثلاً، عندما ينتشر مخدر غازي ذو ذوبان منخفض بالدم مثل أكسيد النيتروس من الأسناخ إلى الدوران فإن قليلاً منه يذوب في الدم، لذلك يحدث التوازن بسرعة بين المخدر المستنشق والدم الشرياني، ويتطلب القليل نسبياً من الجرعات الإضافية من المخدر لترفع الضغط الجزئي الشرياني له - وبذلك تتحقق حالة التوازن بسرعة، وعلى العكس من ذلك، فإن غازاً مخدرًا ذي ذوبانية عالية كالـ Halothane يذوب كاملاً في الدم، ويتطلب ذلك كميات أكبر من المخدر وفترات زمنية أطول لرفع الضغط الشرياني الجزئي له. يؤدي ذلك إلى زيادة مدتي تحريض التخدير والصحو وتغيرات أبطأ في عمق التخدير كاستجابة للتبدلات في تركيز الدواء المستنشق. يوضح الشكل 6-11 منحنى قبط بعض المخدرات الاستنشاقية. تم ترتيب الذوبان في الدم كما يلي:

Nitrous Oxide < Desflurane < Sevoflurane < Isoflurane < Enflurane < Halothane

b. **نتاج القلب:** يؤثر نتاج القلب على نحو واضح على إيصال المخدر إلى الأنسجة، يسبب نتاج القلب المنخفض بطأً في إيصال المخدر.

c. **معال الضغط الجزئي السنخي إلى الوريدي للمخدر:** هذه هي قوة السوق Driving Force لإيصال المخدر. من أجل غايات عملية فإن الضغط الجزئي للمخدر في نهاية الشعيرات الرئوية قد يعتبر هو نفسه الضغط الجزئي السنخي للمخدر



الشكل 6.11

تغيرات التراكيز الدموية المسجلة لبعض
المخدرات الانشائية خلال الزمن.
 N_2O = أكسيد النيتروس

إذا لم يكن المريض مصاباً بسوء انتشار رئوي شديد، يوزع الدوران الشرياني المخدر إلى الأنسجة المختلفة، ويقوم مهال الضغط بتحريك المخدر الغازي الحر إلى الأنسجة، عندما يعيد الدوران الوريدي الفقير بالمخدر إلى الرئتين، فإن مزيداً من الغاز يتحرك من الرئة إلى الدم وفقاً لاختلاف الضغط الجزئي، ومع الزمن، يكون الضغط الجزئي في الدم الوريدي قريباً من الضغط الجزئي في المزيج المستنشق، وبذلك لا يحدث قبض إضافي للمخدر من الرئتين.

3. تأثير اختلاف انماط الأنسجة على قبض المخدر: إن الزمن المطلوب لتسيج محدد لتحقيق الحالة الثابتة مع ضغط جزئي للغاز المخدر في المزيج المستنشق يتناسب عكساً مع جريان الدم لذلك النسيج: إذ ينتج عن الجريان الأسرع تحقيق أسرع للحالة الثابتة، تتناسب أيضاً على نحو مباشر مع سعة النسيج لخزن الدواء المخدر، حيث تحتاج النسبة الأكبر إلى زمن أطول لتحقيق الحالة الثابتة. وبندورها تتناسب السعة مباشرة مع حجم النسيج وعامل الذوبان (نسيج/دم) لجزيئات الدواء المخدر، لمة أربع قطاعات رئيسية تحدد المساق الزمني لقبض المخدر.

أ. الدماغ/ القلب والكبد والكلية والغدد الصماءية: تنجز هذه الأنسجة عالية الإرواء الحالة الثابتة بسرعة بالضغط الجزئي للمخدر في الدم.

ب. العضلات الهيكلية: العضلات الهيكلية فقيرة الإرواء أثناء التخدير كما تمتلك حجماً كبيراً مما يطيل الزمن المطلوب لإنجاز الحالة الثابتة.

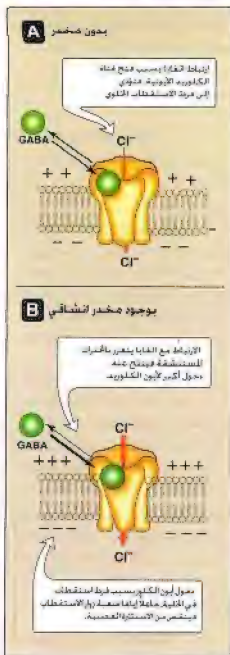
ج. الدهن: هذا النسيج فقير الإرواء، ولكن الأدوية المخدرة القوية تكون ذوابة جداً في الشحوم، ولذلك تمتلك الدهون سعة كبيرة لخزن أدوية التخدير، إن هذه المشاركة من (بطء الإثاء) إلى (القطاع ذي السعة العالية) يطيل من الزمن المطلوب لتحقيق الحالة الثابتة.

د. العظام، الأربطة والغضاريف: كلها فقيرة الإرواء وذات سعة منخفضة نسبياً لخزن الدواء المخدر، ولذلك تأثيرها قليل على المساق الزمني لتوزع المخدر في الجسم.

4. التخلص (خروج المخدر) Wash-out: عندما يتوقف إعطاء الدواء المخدر إنشاقاً يصبح الجسم هو "المصدر" الذي يدفع بالمخدر إلى العيز السنخي. إن العوامل ذاتها التي تؤثر على الحفاظ على الحالة الثابتة للمخدر المستنشق هي من يحدد المساق الزمني لتصفية الدواء من الجسم. لذلك يخرج أكسيد النيتروس Nitrous Oxide من الجسم بدرجة أسرع من الهالوثان (راجع الشكل 6.11).

D. آلية الفعل

لم يحدد مستقبل معين كمكان لتعمل المخدر العام، وحقيقة أن المركبات غير المرتبطة كيميائياً تنتج حالة التخدير أودت إلى جدل، ضد وجود مثل هذا المستقبل، التركيز الآن هو على التداخل بين المخدرات الانشائية والبروتينات المكونة للقنوات الشاردية. مثلاً يزيد المخدر العام حساسية مستقبلات GABA نحو الناقل العصبي GABA بالترافيز الفعالة سريعاً للدواء، يسبب هذا تطاول جريان شاردة الكلوريد المثبط بعد دفعة من إطلاق GABA، وتقلص بذلك استثارية العصبون بعد المثبطي (الشكل 7-11)، تتأثر المستقبلات الأخرى بالمخدرات الطيارة؛ مثلاً تزداد فعالية مستقبلات الغليسين Glycine المثبطة في العصبونات الحركية الشوكية، وكذلك فإن



الشكل 7.11

مثال عن تعديل قناة غشائية ذات بوابة لجانبية بالمخدرات الإنشائية.
GABA = حمض الغاما أمينوبوتيريك

استنشاق المخدر يحصر الجريان بعد المشبكي الاستثاري للمستقبلات الفينيكوتينية. أما الآلية التي ينجز فيها المخدر هذه الأدوار المعدلة فهي غير مفهومة.

٤. الهالوثان Halothane

بعد هذا العامل نموذجاً تقارن معه المخدرات الاستنشائية الجديدة، عندما أدخل الهالوثان إلى الاستعمال فإن قدرته على إحداث حالة التخدير بسرعة والصحو السريع وبكونه غير قابل للانفجار جعله المخدر المختار. ولكن مع اكتشاف تأثيراته الضائرة التي تناقشها لاحقاً ويتوافر مخدرات أخرى ذات مضاعفات أقل، فقد استبدل الهالوثان على نحو كبير في الولايات المتحدة.

١. **الاستجابات العلاجية:** على الرغم أن الهالوثان مخدر قوي فإنه ذو قدرة مسكنية ضعيفة. لذلك يعطى الهالوثان عادة على نحو متزامن مع أكسيد النيتروس أو الأفيونات أو المخدرات الموضعية. يرخي الهالوثان العضلات الهيكلية والرحمية، ويستعمل في الأمراض التناسلية عندما يستطع إخلاء الرحم. الهالوثان ليس ساماً للكبد عند الأطفال (خلافاً لتأثيره القوي عند البالغين، انظر ما سيأتي) وله رائحة سارة ولذلك فهو مخدر مناسب عند الأطفال لاحت على التخدير.

٢. **الجراثيم الدوائية:** يستقلب الهالوثان أكسدياً في الجسم إلى هيدروكربونية سامة نسبياً (مثل ثلاثي كلورو إيثانول) وشاردة البروميدي. قد تكون هذه المواد مسؤولة عن التفاعل السمي عند بعض المرضى (وخاصة الإناث) الذي يتطور بعد التخدير بالهالوثان. يبدأ هذا التفاعل بالعمى، يليه قيء وقيان وقيء وقد يبدي المرضى علامات التهاب كبدي. إن وقوع هذا التفاعل منخفض — حوالي واحد لكل عشرة آلاف شخص — ولكن 90 من هؤلاء المرضى سيמותون بتخثر كبدي. لتجنب هذه الحالة فيجب عدم تكرار التخدير بالهالوثان بفترة لا تقل عن 2-3 أسابيع.

٣. التأثيرات الضائرة

٥. **التأثيرات القلبية الوعائية:** على نحو شبيه بالهيدروكربونية الهالوجينية فإن الهالوثان يحاكي البهيم ويسبب بطاً قلبياً حساساً على الأتروبين. كما يحدث اضطرابات نظم قلبية. لاحظ أنها تزداد خطورة في حال قرط ثاني أكسيد الكربون في الدم (ازدياد الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون) الذي يتطور نتيجة تناقص التهوية التنفسية أو ازدياد التركيز البلازمي للكاينولاينات).
ويسبب الهالوثان على نحو شبيه بالمخدرات الهالوجينية الأخرى هبوط ضغط دموي معتمد على التركيز. إذا كان من الضروري معاكسة هبوط الضغط المفرط أثناء التخدير بالهالوثان، فينصح بإعطاء مقبضات وعائية مباشرة الفعل مثل الفينيل إيفرين.

٦. **فرط الحرارة الخبيث:** كل المخدرات الهيدروكربونية الهالوجينية، بالإضافة إلى Succinicholine المرحي للعضلات، تملك القدرة على تحريض فرط الحرارة الخبيث لدى نسبة قليلة جداً من المرضى. سببها هذه الحالة غير واضحة، ولكن الاستقصاءات الحديثة كشفت عن زيادة كبيرة في تركيز شاردة الكالسيوم في البلازما العضلية. تشير أدلة قوية إلى أن فرط الحرارة الخبيث ناتج عن عيب في اقتران الاستثارة بالانقباض، إن ضحايا الحروق، والمصابون بحثل دوشن أو الرمع العضلي myotonia أو تكون العظم الناقص أو داء كب العضلات المركزي

لديهم استعداد للإصابة بفرك الحرارة الخبيث، عندما يبدئي مريض ما أعراضاً مميزة لفرك الحرارة الخبيث فيجب أن يعطى Dantrolene حالما يسحب المخدر المزيج، ولذلك يجب أن يتوازر Dantrolene للاستعمال الإسعافي عند الحاجة. وتجب مراقبة المريض بعناية ودعمه هيكلياً وتنفسياً وقلوبياً.

F. إينفلوران Enflurane

الإينفلوران هو غاز أقل قوة من الهالوثان، ولكنه يسبب تحريضاً وصحواً سريعين. ويستقلب حوالي 2% منه إلى شاردة الفلوريد التي تطرح عبر الكلى، لذلك يمنع استعماله عند المصابين بالنششل الكلوي. يختلف الإينفلوران عن الهالوثان بما يلي: إنه أقل إحداً لاضطرابات النظم القلبية، أقل تحسباً للقلب نحو الكايتكولامينات، ويقوّي عمل المرخيات العضلية أكثر نتيجة تأثيره الشبيه بالكورار الأقوى، من مساوئه أنه يسبب استئارة للصلة العصبية المركزية عندما يكون أكبر بمرتين من التركيز المنخي الأدنى (MAC) وأيضاً عندما يكون بالجرعات المنخفضة إذا ما سببت حالات فرك النهائية تناقصاً في الضغط الجزئي PO_2 . ولهذا السبب لا يستعمل الإينفلوران عند المصابين بالاضطرابات الاختلاجية.

G. أيزوفلوران Isoflurane

يستعمل هذا المخدر الهالوجيني على نحو واسع في الولايات المتحدة، وهو جزئية مستقرة جداً حيث تخضع لإستقلاب ضئيل، ويكون الفلورايد الناتج عنه قليلاً، إنه ليس ساماً بالنسح، وخلافاً للغازات المخدرة الهالوجينية الأخرى فإن الإيزوفلوران لا يسبب اضطرابات نظم قلبية ولا يحسب القلب نحو فعل الكايتكولامينات، ولكنه ينسب هبوطاً ضغطاً دموي معتمد على التركيز نتيجة التوسع الوعائي المحيطي. إنه يوسع أيضاً الأوعية الدموية التاجية، فيزيد من جريان الدم التاجي واستهلاك الأكسجين من قبل عضلة القلب، هذه الخاصية قد تجعله مفيداً عند المصابين بداء القلب الإقفاري. [لاحظ: جميع المخدرات الهالوجينية الاستثنائية تسبب التهاباً كبدياً، ولكن بوفور أقل بكثير مما يسببه الهالوثان؛ مثلاً، يسبب إيزوفلوران ذلك عند واحد من كل 500 000 شخص معالجين به].

H. ديسفلوران Desflurane

إن سرعة التخدير التي يسببها الديسفلوران في الحالات الإسعافية جعلت منه مخدراً شائعاً لجراحة مرض العيادات الخارجية، إنه قليل الانتفاير وبالتالي يجب أن يعطى باستعمال مبخرة خاصة، وكما يفعل الأيزوفلوران، يثقب الديسفلوران المقاومة الوعائية ويروي جميع الأنسجة الرئيمية على نحو جيد جداً، ولأنه مخدر لطريق الهوائي وقد يسبب تشنجاً حنجرياً وسعالاً وإفرازات مفرطة، فإنه لا يستعمل لتحريض التخدير المديد، يتنفس على نحو أصغري، وبالتالي فسميته التسجعية نادرة.

I. سيفوفلوران Sevoflurane

يمتلك جِدّة منخفضة سامةً بذلك يفتح سريع دون تهيج للطرق الهوائية خلال التحريض، مما يجعله ملائماً لتحريض التخدير عند الأطفال، وقد حل محل الهالوثان لهذه الغاية. إنه ذو ذوبان منخفض في الدم، ويُؤخذ بسرعة ويطرح. الصعوبة أسرع من باقي المخدرات الأخرى، يستقلب بالكبد عطلاً شواو الفلوريد، ولذلك قد يسبب سمية كلوية كما يفعل إينفلوران.

١. أكسيد النيتروس Nitrous oxide

يُدعى الغاز الضاحك، وهو مسكن فعال ولكنه مخدر عام ضعيف. حيث يستخدم بكثرة بتركيز 80% مشتركاً مع الأكسجين من أجل التسكين، ولا سيما في الجراحة السنية. ولكنه يتركز 80% (دون عوامل إضافية) لا يسبب تخديراً جراحياً، ولذلك فهو كثيراً ما يشترك مع عوامل أخرى ذات قابلية أكبر لإحداث تخدير خالٍ من الألم. أكسيد النيتروس عسير الذوبان في الدم وبقي الأنسجة مما يسمح له بالتحرك بسرعة كبيرة إلى داخل وخارج الجسم. [لاحظ أن أكسيد النيتروس يمكنه أن يركز المخدرات الهالوجينية في الأنسجة عندما تعطى معه، وذلك بسبب قبضته السريع من غاز الأنسجة. تعرف هذه الظاهرة بالتأثير «غاز ثانوي». في قطاعات الجسم المغلفة يزيد أكسيد النيتروس من الحجم (مثلاً بسبب ربحاً صدرية) أو يزيد الضغط (مثلاً في الأنسجة)، لأنه يعطي النتروجين أكثر في الأحياء الهوائية المختلطة على نحو أسرع من مفاداة النتروجين، أيضاً، تسمح له سرعة حركته بأن يعيق شيف الأكسجين أثناء الصعو، مسبباً نقص تأكسج منتشر. هذا المخدر لا يتبدد التنفس، ولا يسبب إرخاء عضلياً، وفي الظروف العادية حيث يعطى بالمشاركة مع مخدرات أخرى، يمتلك أكسيد النيتروس أيضاً تأثيراً معتدلاً إلى معدوماً على الجهاز القلبي الوعائي أو على ازدياد الجريان الدموي الدماغى، وهو الأقل سمية لتلك من بين المخدرات الإنشاقية، ولذلك يعد الأكثر سلامة بين هذه المخدرات على أن يعطى معه دائماً 20% من الأكسجين.






















يلخص الشكل 11-8 بعض ميزات المخدرات الاستنشاقية.

٧. المخدرات الوريدية

تستعمل المخدرات الوريدية غالباً للتخريض السريع للتخدير الذي يستمر بعداً باستئمال مخدر إنشاقى ملائم. إنها تخرض التخدير بسرعة ولذلك يجب حقنها ببطء، أما الصعو فيتجمع عن عود توزعها من مواضعها في الجملة العصبية المركزية.

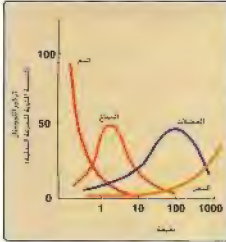
١. الباربيتورات Barbiturates

يعد Thopental مخدراً قوياً، ولكنه مسكن ضعيف. وهو من الباربيتورات ذات الفعل قصير الأمد جداً، وذو ذوبان عالى في الدم. عندما تعطى مثل هذه العوامل (ثيوبنتال وميثوبيكسيتال) وريدياً فإنها تدخل CNS بسرعة وتنبط، وتلففها، غالباً في أقل من دقيقة واحدة. ولكن قد يحدث انتشار للمخدر إلى خارج الدماغ بسرعة كبيرة بسبب عود توزعها إلى الأنسجة الأخرى في الجسم، بما فيها العضلات الهيكلية، وبشكل أساسي إلى النسيج الشحمي (الشكل 11-3). [لاحظ: يخدم النسيج الشحمي كمستودع للأدوية، حيث تتسرب الأدوية منه ببطء وتستقلب ثم تطرح.] يتجم قصير مدة الفعل المخدر عن نقص تركيزها في الدماغ إلى مستوى أقل من ذلك الضروري لإحداث التخدير. قد تبقى هذه الأدوية في الجسم لفترات طويلة نسبياً بعد إعطائها لأن حوالي 15% فقط من جرعة الباربيتورات تدخل الدوران وتستقلب في الكبد في الساعة الواحدة، ولذلك فإن استقلاب الثيوبنتال أيضاً بكثير من عود توزعه النسيجي. الباربيتورات ليست مشكلة بشكل جيد يتطلب وهذا يتطلب إضافة مسكن خلال التخدير لتجنب التغيرات المزمنة في ضغط الدم والوظيفة العصبية الثانية.

	Halothane	Enflurane	Isoflurane
 اضطراب نظم	 ازدياد	—	—
 Dopamine + Norepinephrine + Epinephrine الكاتيكولامينات الحساسية نحو	 ازدياد	 زيادة قليلة	—
 نشاط القلب	 تناقص	 تنقص.. ثم تعود	 تناقص
 ضغط الدم	 تناقص	 تنقص.. ثم تعود	 تناقص
 المعكيمات التنفسية	 تثبيط	 تثبيط	 تنمية بدئي
 سمية كبدية	 يعيش الاختطار	 اختطار منخفض	 اختطار منخفض

الشكل 8.11

مميزات بعض المخدرات الانشاقية.



الشكل 9.11

عود تورع النيبينثال من الدماغ إلى العضلات
والأنسجة الدهنية.

يتملك النيبينثال تأثيرات صغرى على الجهاز القلبي الوعائي، ولكنه قد يساهم في هبوط شديد في ضغط الدم عند المصابين بنقص حجم الدم أو الصدمة. يمكن تجنب الباريتيوتات أن تسبب توقف التنفس، والسعال وتشنجاً في جدار الصدر وتشنجاً حنجرياً وقصيباً. [لاحظ أن التأثير الأخير يعد موضع اهتمام كبير عند المرضى الربويين]. يمنع استعمال الباريتيوتات عند المصابين بالبورفيريا الحادة المتقطعة أو المتفجرة.

B. البنزوديازيبينات Benzodiazepines

تستعمل مع المخدرات لتركين المريض. المبدأزولام هو الأكثر شيوعاً في الاستعمال، وهو متوافر في العديد من التركيبات، بما فيها القوية. أما ديازيبام والبرازولام فهما البديلان. هذه العوامل الثلاثة تسهل حدوث النسابة بينما تحدث التكرين.

C. الأفيونات Opioids

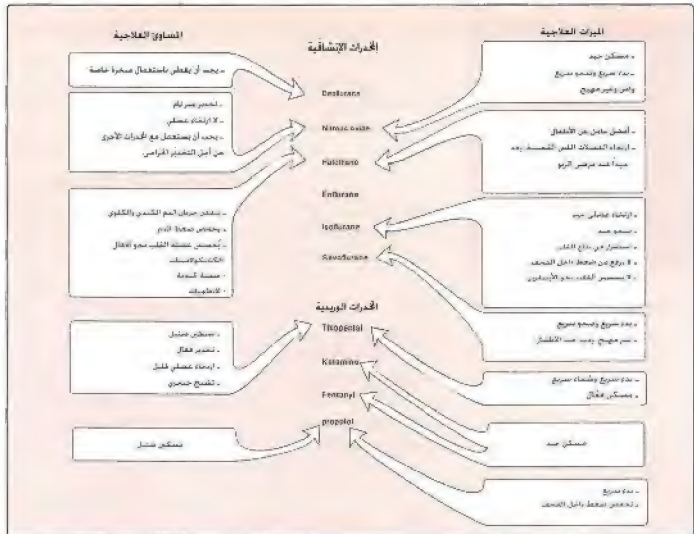
بسبب قدرة الأفيونات المسكنة فهي كثيراً ما تستعمل مع المخدرات؛ مثلاً، المورفين وأكسيد النيتروس هما مشاركة جيدة لجراحة القلب. يعتمد اختيار الأفيون المستعمل قبل العملية على مدة الفعل المطلوبة بشكل أساسي. إن Fentanyl ومثابه، Sufentanil و remifentanyl هي من الأفيونات الأكثر استعمالاً لأنها تخرس على التسكين بأسرع مما يفعل المورفين. تعطى إما وريدياً أو فوق الجافية أو داخل القناة الشوكية. الأفيونات ليست جيدة في إحداث النسابة، وجميعها يسبب هبوط الضغط، وتنبهاً تنفسياً وصلاً عضلية، بالإضافة إلى غثيان وفيء بعد التخدير. يمكن معاكسة تأثيرات الأفيونات بالنالوكسون Naloxone (ص 167).

D. إيتوميديات Etomidate

يستعمل لتخريض التخدير. وهو عامل متوم ولكنه تنقصه الضغالية المسكنة. يذوب بصوبة بالماء، ولهذا يركب في محلول غليكول بروبيلين. يكون التخريض سريعاً، والدواء ذو فعل قصير. يستعمل فقط عند المرضى المصابين بداء الشريان الناجي أو الاعتلال الوظيفي في التجملة القلبية الوعائية كما في الصدمة. تتحلل الإيتوميديات في الكبد، ومن مزاياها أنها ذات تأثيرات قليلة أو معدومة على القلب والدوران. تشمل التأثيرات الضائرة نقص كل من كورتيزول وأندوسترون البلازما، الذي قد يستمر حتى 8 ساعات، وينجم هذا من تثبيط 11-بيتا هيدروكسيلاز. لاحظ أن الإيتوميديات يجب أن لا يترتب لفترة طويلة بسبب مخاطر تثبيط العديد لهذه الهرمونات. يمكن أن يسبب ألنا وريدياً، وقد تحدث حركات عضلية هيكلية والتي تعالج بالنيوزوديازيبينات والأفيونات.

E. كيتامين Ketamine

هو مخدر قصير الأمد غير باريتيوتي، ويحرض حالة التفارق Dissociated State حيث يكون المريض غير واع ولكنه يبدو يقظاً وغير متالم، وتزيد هذه الحالة في حدوث التكرين والنسابة وغياب الحركة. يتداخل الكيتامين مع مستقبل N-ميثيل-D-أسبارتات. يثب الكيتامين أيضاً التدفق الودي المركزي الذي يسبب بدوره تنبيهاً للقلب ويزيد ضغط الدم وتنتج القلب. تعد هذه الخاصة ذات فائدة خاصة عند المصابين إما بنقص حجم الدم أو بالصدمة القلبية، بالإضافة لمرض المصابين الربوي، ولذلك يستعمل الكيتامين عندما يكون التثبيط الدوراني غير مرغوب فيه. إلا



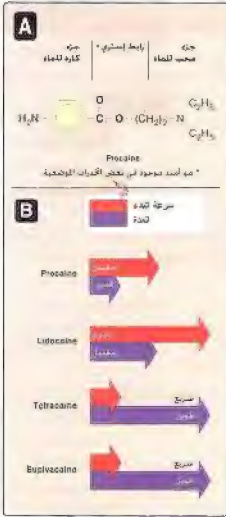
الشكل 10.11

المبيجات العامة لبعض العوامل الحادة.

أنه نتيجة لهذه التأثيرات بعد الكيتامين مضاد استطباب عند المصابين بفرك ضغط الدم أو السكتة الدماغية. هذا الدواء محب للشحم ويدخل إلى الدوران الدموي بسرعة كبيرة، ولكنه مثل الباربيتورات يعاد توزيعه إلى الأعضاء والأنسجة الأخرى، يستقلب في الكبد ولكن كمية قليلة منه تخرج بدون تبدل. يستعمل الكيتامين بدرجة رئيسية عند الأطفال والبالغين من أجل الإجراءات التداخلية القصيرة، ولكنه ليس واسع الاستعمال لأنه يزيد الجريان الدموي الدماغية ويحرض على الإهلاسات بعد العمل الجراحي (الكوابيس) وخاصة عند البالغين.

F. Propofol

البروبوفول هو منسوم ومركز وزيد، يستعمل في تحريض ومداومة (استمرار) التخدير. يعد البدء سهلاً ويحدث خلال أربعين ثانية من الإعطاء، ومن أجل التنكين يتطلب الأمر إضافة مسكنات، يسهل البروبوفول تثبيت الجملة العصبية المركزية، ولكنه أحياناً يترافق مع ظواهر استتارة مثل الحركات العفوية والنفضان العضلي



الشكل 11.11

A: الصيغة البنوية للبروكاين.

B: الخصائص الحرائكية الدوائية للمخدرات الموضعية.

والنفاذ، يتجنب البروبوفول ضغط الدم دون أن يثبث العضلة القلبية، كما ينقص الضغط داخل الحفص، يستعمل البروبوفول بشكل واسع وقد حل محل الثيوبنتال كاختيار أولي لتخريض التخدير والتركين، وذلك لأنه لايسبب شعوراً بالإنشاش عند المريض ولا يسبب غثاشاً ولا وإقياء بعد التخدير. يمتلك البروبوفول تأثيراً مثبطاً أقل بكثير مما تملكه المخدرات الطيارة على الكمونات المستتارة في CNS، كالكمونات المستتارة الجسدية الحسية. وهذا يجعل البروبوفول مفيداً جداً في جراحات مثل استئصال أورام الفخاع حيث تراقب الكمونات المستتارة الجسدية الحسية لتقييم وظائف الفخاع الشوكي.

يلخص الشكل 10-11 بعض الميزات العلاجية والمساوئ للعوامل المخدرة.

VI. المخدرات الموضعية

تطبق المخدرات الموضعية بشكل عام موضعياً، وتُحصر النقل العصبي للدغات الحسية من المحيط إلى الجذلة العصبية المركزية. (تنبض هذه العوامل استعملات أخرى—فمثلاً يؤثر الـlidocaine كضاد لأضطراب النظم القلبي—حيث تستعمل عبر مسلق إعطاء أخرى). المخدرات الموضعية تبطئ الحس (وبالتراكيز الأعلى تبطل التفاعلية الحركية) في باحة محدودة من الجسم دون أن تسبب فقداناً للوعي (كما هو الحال في التخدير الشوكي). الألياف العصبية عديمة النخاعين الصغيرة التي تنقل الدفقات المسؤولة عن الألم والحرارة والنشاط العصبي الذاتي هي الأكثر حساسية لأفعال المخدرات الموضعية، وأكثر هذه المركبات استعمالاً هي bupivacaine, lidocaine, mepivacaine, procaine, ropivacaine, tetracaine. وبعد الـlidocaine الأكثر استعمالاً من بينها. إن هذه المركبات تكون ذات شحنة في الباهاء الفيزيولوجية؛ حيث يتداخل هذا الشكل المشرد مع مستقبل بروتين لقناة الصوديوم Na^+ فيثبط وظيفته وبالتالي يحقق التخدير الموضعي. [لاحظ: الكوكاين cocaine هو منتج طبيعي تم التعرف عليه منذ سنوات كإعدر موضعي، ولكن بسبب سميته وإساءة استعماله فقد أُنحصر تطبيقه في التخدير الموضعي للسبيل التنفسي العلوي]. تختلف الحرائك الدوائية للمخدرات الموضعية من حيث بدء الفعل ومدته (الشكل 11-11). إن إضافة الإيبينفرين (المقبض الوعائي) إلى المخدر الموضعي ينقص من سرعة امتصاصه، وهذا بدوره يقلل من السمية الجهازية ويطيل مدة الفعل. إن الامتصاص الجهازى لمخدرات سمية من المخدر المطبق موضعياً يسبب تأثيرات ضائرة، أكثرها أهمية التوب الاختلاجية والوهط القلبي الوعائي. لقد لوحظ امتلاك bupivacaine لتأثيرات سمية قلبية. أما mepivacaine فيجب أن لا يستعمل في التخدير التوليدي بسبب سميته الزائدة للوليد. وقد تشاهد تفاعلات أرجية بالبروكاين الذي يستقلب إلى حمض بارا-أمينوبنزيك.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.11. قد تسبب المخدرات الهالوجينية فرط الحرارة الخبيثة عند:

- A. المرضى المصابين بسوء وظيفة الكلية.
- B. المرضى ذوي الحساسية نحو المخدر.
- C. النساء الحوامل.
- D. الكحوليين.
- E. المصابين بعيوب مورثية في تخليق الكالسيوم العضلي.

الجواب: E. جميع المرضى الذين يخضعون للتخدير يجب أن يتم تقييمهم ومراقبتهم بعناية من أجل التأثيرات الضائرة. يحدث فرط الحرارة الخبيث عند مجموعة صغيرة من الناس لديهم عيب مورثي وإيثانولون السوكسينيل كولين. أما الحالات الأخرى فلا يُعزى لهذه الحالة.

2.11. إن الأطفال المصابين بالربو والذين يخضعون للأجراء الجراحي غالباً ما يتم تخديرهم بـ Sevoflurane لأنه:

- A. يقيط بسرعة.
- B. لا يهيج الطرق الهوائية.
- C. ذو سمية كلوية منخفضة.
- D. لا يخضع للاستقلاب.

الجواب: B. السيفوفلوران مخدر إيثانولي متخفف الشدة وغير مهيج ولذلك فهو أقل احتمالاً لأن يسبب تضيقاً حنجرياً مما يره في الخيار A صحيح ومن حيث أن التخريض والصجو يكون سريعاً بينما D و C خاطئين.

3.11. أي الأدوية التالية يتوجب إعطاؤه لتحقيق الارتخاء العضلي؟

- A. Ethyl otter.
- B. Halothane.
- C. Methoxyflurane.
- D. Benzodiazepines.
- E. Nitrous oxide.

الجواب: E. لا يملك أكسيد النيتروس فعلاً مريحاً للعضلات من حيث الظاهر. بينما هذه الأثير الإيثولي والميثوكسي فلوران والبنزوديازيبينات مريحة عضلية جيدة. أما الهالوثان فيسبب إرخاء عضلياً معتدلاً.

4.11. أي من التالي هو مخدر وريدي فعال ولكنه مسكن ضعيف؟

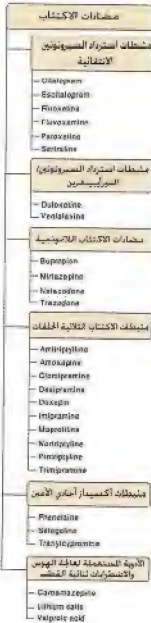
- A. Thiopental.
- B. Benzodiazepines.
- C. Ketamine.
- D. Etomidate.
- E. Isoflurane.

الجواب: A. يعد الثيوبنتال مخدراً فعالاً ولكنه مسكن ضعيف. وهو أكثر المخدرات الوريدية استعمالاً وهو مركب باربشوري قصير الأمد جداً وذو تأثيرات منخفضة عالية.

5.11. أي من التالي هو مسكن فعال ولكنه مخدر ضعيف؟

- A. Methoxyflurane.
- B. Succinylcholine.
- C. Diazepam.
- D. Halothane.
- E. Nitrous oxide.

الجواب: E. أكسيد النيتروس مسكن فعال ولكنه مخدر عام ضعيف. ويستخدم عادة للمسكنات بتركيز 50% بالاشتراك مع الأكسجين والاسيما في الجراحة الباردة.



الشكل 1.12

يلخص مضادات الاكتئاب

١. نظرة عامة

يعد الاكتئاب اضطراباً خطيراً، يصيب حوالي 14 مليون بالغ في الولايات المتحدة كل عام. يقدر معدل انتشاره في الولايات المتحدة بحوالي 16% من البالغين (21% من النساء و 13% من الرجال) أو أكثر من 92 مليون شخص. تتضمن أعراض الاكتئاب شعوراً شديداً بالحزن وفقدان الأمل واليأس، بالإضافة إلى عدم القدرة على الشعور بالسعادة في النشاطات المعتادة، وتغيرات في عادات النوم والشهية، وفقدان الطاقة، وأفكار انتحارية. أما الهوس فيتميز بسلوك معاكس - العجاس وأفكار وكلام من النوع السريع، ثقة فائقة بالذات، وضغط في المحاكاة. [لاحظ: يختلف الاكتئاب والهوس عن الفصام (مس 15) الذي يسبب اضطراباً في الأفكار].

١.١ آلية فعل الأدوية المضادة للاكتئاب

معظم مضادات الاكتئاب المتقدمة سريرياً تقوي أفعال النورإبينفرين و/أو السيروتونين في الدماغ إما بشكل مباشر أو غير مباشر. (راجع الشكل 1-12). كملخص للعوامل المضادة للاكتئاب). إن ذلك، بالإضافة إلى أدلة أخرى، أدى إلى نظرية الأمينات العصبية Biogenic Amine Theory التي تعتبر الاكتئاب ناتجاً من عوز الأمينات الأحادية، مثل النورإبينفرين والسيروتونين، في مواقع رئيسية متعددة في الدماغ. وعلى نحو معاكس، تتصور النظرية أن الهوس ناجم عن إنتاج مفرط لهذه النواقل العصبية. إلا أن النظرية الأمينية للاكتئاب والهوس مفرطة في التبسيط، ولكنها فشلت في تفسير التأثيرات الفارماكولوجية الآتية لأي من الأدوية المضادة للهوس أو الاكتئاب على الناقلات العصبية، بينما يأخذ المساق الزمني للاستجابة العلاجية عدة أسابيع، كذلك فإن فاعلية الأدوية المضادة للاكتئاب في حضانة قبيح انتقال العصبي غالباً لا ترتبط بالتأثيرات المضادة للاكتئاب الملاحظة سريرياً. يقترح هذا أن نقص قبيح الناقل العصبي هو تأثير بدني لهذه الأدوية، وقد لا يكون مسؤولاً مباشرة عن التأثيرات المضادة للاكتئاب. تم افتراض نقصان كثافات المستقبل المنهبط قبل المشبكي خلال اثنين إلى أربعة أسابيع من استعمال الدواء المضاد للاكتئاب. يسمح التنظيم الأدنى للمستقبلات المنهبطة بتركيب وإطلاق أكبر للنواقل العصبية في الفتح المشبكي وتعزيز الإشارة في العصبونات بعد المشبكية، ويفترض أن يؤدي ذلك إلى الاستجابة العلاجية (الشكل 2-12).

III. مثبطات ضبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs)

هي مجموعة واسعة كيميائياً من الأدوية المضادة للاكتئاب تنظم بدرجة قوية قبط السيروتونين، ذات انتقائية لنواقل السيروتونين أكبر بـ 300-3000 ضعف من انتقائيتها لنواقل النورإبينفرين. إنها تختلف عن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (راجع ص 145) التي تثبط بشكل غير انتقائي قبط النورإبينفرين والسيروتونين (الشكل 3-12)، كل من الصنفين المضادين للاكتئاب لديه قدرة صغيرة على حصار ناقل الدوبامين. أيضاً، تمتلك SSRIs فعالية حصار قليلة لمستقبلات الموسكارينية وألفا الأدرينية والهيستامينية H1. لذلك فإن التأثيرات الجانبية الشائعة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، كهبوط الضغط الانقباضي والتهرب والنعاس والقيء، لا تشاهد مع مثبطات قبط السيروتونين الانتقائية. تعد SSRIs مأمونة نسبياً حتى في جرعاتها المفرطة نظراً لتأثيراتها الضارة القليلة، وذلك حلت محل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين كأدوية مختارة في معالجة الاكتئاب. تتضمن SSRs كل من فلوكسيتين Fluoxetine (الدواء النموذجي) و citalopram و escitalopram و fluvoxamine و paroxetine و bupropion. إن كلًا من Fluoxetine و citalopram هو مزيج راسيمي Racemic، ويعد المصالحو الراسمي الموافق لكل منهما مثبطاً لمثبط قبط السيروتونين أكثر قوة. إن Escitalopram هو مصالحو مرآتي نقى للسيتالوبرام.

A. الأفعال

تتحصر SSRs فقط الميروتوتين، مما يؤدي لزيادة تراكيز الناقل العصبي في الفج المشبكي فتزيد الفعالية العصبونية بعد المشبكية، نموذجياً، تحتاج مضادات الاكتئاب، بما فيها SSRs، إلى أسبوعين لتسبب تحسناً واضحاً في المزاج وقد تتطلب الاستفادة العظمى 12 أسبوعاً أو أكثر (الشكل 4-12). ولكن أياً من مضادات الاكتئاب ليس فعالاً بشكل منتظم. إن 40% تقريباً من المصابين بالاكتئاب والمعالجين بجرعات كافية لمدة 8-4 أسابيع لا يستجيبون لمضاد الاكتئاب. وإن المرضى الذين لم يستجيبوا لأحد مضادات الاكتئاب قد يستجيبون على مضاد آخر، كما أن حوالي 80% أو أكثر يستجيبون لدواء، بدلاً من الأقل من مضادات الاكتئاب. [لاحظ: لا تسبب هذه الأدوية تسمماً للحملة العصبية المركزية أو ارتفاعاً في المزاج عند الأشخاص الطبيعيين.]

B. الاستعمالات العلاجية

يعد الاكتئاب الاستهلاكي الأولي لا SSRI، وفعاليتها ماثلة لتعالية مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. يستجيب عدد من الاضطرابات النفسية بشكل أفضل على SSRI بما فيها اضطراب الوسواس القهري (وهو الاكتئاب الوحيد لـ Fluvoxamine)، واضطراب الهلع، واضطراب القلق العام، واضطراب الكرب ما بعد الرض، واضطراب القلق الاجتماعي، واضطراب الانزعاج قبل الحيض، وإنهاء العصبية (تقلل Fluoxetine من المستطبل لهذا الأخير).

C. الحرانك الدوائية

جميع مركبات SSRIs تتبص جيداً بعد الإطعام القوي، وتبلغ مستوياتها الذروة خلال 8-2 ساعات وسفلياً. وللعلم تأثير قليل على الامتصاص (ما عدا Sertraline حيث يزيد الطعام الامتصاص) : فقط Sertraline يخضع لاستقلاب هدام بالمرور الأولى. تتوزع جميع هذه المركبات بشكل سيئ، ولها أحجام توزيع مفرطة من وزن الجسم (10-15 لتر/كغ)، ولعلم SSRIs أعمار نصفها لامتصاص تتراوح بين 16-28



2.12 الشكا

آلية الفعل المقترحة لمثبطات استرداد
السيروتونين الانتقائية ومضادات الاكتئاب
الثلاثية الحلقات

نشاط الفيت	الدواء	
	Norepinephrine	Serotonin
SSRI		
Fluoxetine	0	****
مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية		
Venlafaxine	++	****
Duloxetine	***	****
TCA's		
Imipramine	****	***

الشكل 3.12

نوعية المستقبل التسمية نحو الأدوية

الكفاءة للاكتئاب: ينشط Venlafaxine استرداد

النورإبينفرين فقط في جرعاته العالية، ****

- ألفة قوية جداً، *** - ألفة قوية، ++ - ألفة

معدلة، + - ألفة ضعيفة.

0 = لا يوجد ألفة أو ألفة قليلة

ساعة. يحدث استقلاب شديد معتمد على إنزيمات P450 وعلى الاقتران بالغليكوروني والسلفات، [لاحظ: هذه المثبطات لا تساهم في الفاعلية الفارماكولوجية]. يختلف Fluoxetine عن باقي أفراد هذا الصنف بناحيته: الأولى، عمره النصفي أطول (50 ساعة) ويتوافر على شكل مستحضر ذي إطلاق مستمر يسمح بإعطائه جرعة واحدة أسبوعياً، والثانية، أن مستقلبه الصاوغ الرأسي S-norfluoxetine له فعالية الدواء الأصلي، والعمر النصفي للمستقلب طويل ويبلغ وسطياً 10 أيام، كل من الفلوكسيتين والباروكسيتين مثبطان قويان لتخليق إنزيمي للستوكروم الكيدي P450 وهو CYP2D6 المسؤول عن التخلص من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ومضادات الذهان، وبعض أدوية اللائطيمات ومعاكسات بيتا الأدرينية. [لاحظ: أن حوالي 7% من السكان البيض لديهم نقص في هذا الأنزيم P450 ولذلك يستقلبون الفلوكسيتين وركائز أخرى لهذا الإنزيم ببطء شديد، وقد يسمى هؤلاء الأشخاص في الأدب الطبي بالمستقلبون السيئون]. تدخل إنزيمات سيتوكروميه أخرى (CYP2C9/19 و CYP3A4 و CYP1A2) في استقلاب SSRIs ولذلك فقد تؤثر على استقلاب أدوية متعددة، تطرح مركبات SSRIs بشكل رئيسي من الكليتين ما عدا الباروكسيتين والسيرترالين اللذان يخضعان لإطراح برازي (95% و 50% على التوالي)، ويجب ضبط الجرعات وإتاحتها عند المصابين بقصور كيدي.

D. التأثيرات الضائرة

على الرغم امتلاك SSRIs تأثيرات ضائرة أقل وأضعف شدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين، فإنها قد تسبب الصداع والتعرق والتقلق والهياج وتأثيرات معدية معوية (غثبان، إسهال، وضعف وتعب) وخلل في الوظيفة الجنسية وتبدل في الوزن واضطرابات في النوم (أرقا ونيمومة somnolence) إضافة إلى إمكانية حدوث التداخلات الدوائية ألفة الذكر (الشكل 5-12).

1. اضطرابات في النوم: عموماً يعد كل من Fluvoxamine, Paroxetine مراً أكثر مما هو منشط، وقد يفيدان عند الذين يعانون من صعوبة النوم، وعلى العكس من ذلك فإن المرضي المتعبين أو الذين يعانون من نيمومة مفرطة قد يستفيدون من أحد مضادات الاكتئاب الأكثر تنشيطاً مثل Fluoxetine و سيرترالين.

2. خلل الوظيفة الجنسية: إن فقدان الرغبة الجنسية وتأخر الدفق واللاإنفاذية (عدم حدوث هزة الجماع Anorgasmia) هي تأثيرات جانبية يلاحظها الأطباء ولا يبلغون عنها بشكل كاف، ولكنها ليست على رأس قائمة التأثيرات الجانبية النموذجية. أحد الخيارات لتدبير الخلل الوظيفي الجنسي الناجم عن SSRIs هو استبدالها بدواء يمتلك تأثيرات جانبية جنسية أقل مثل bupropion أو mirtazapine، وبدلاً من ذلك يمكن إتصاص الجرعة، يمكن للمعالجة بـ Tadalafil, Vardenafil, Sildenafil أن تحسن الوظيفة الجنسية للرجال المصابين بخلل في التمتع مع اكتئاب.

3. الاستعمال عند الأطفال والمراهقين: يجب استعمال مضادات الاكتئاب بحذر عند الأطفال والمراهقين لأن حوالي طفل من كل خمسين طقلاً يصيحبون أكثر استعداداً للانتحار نتيجة المعالجة بـ SSRIs. يجب مراقبة تدهور الأفكار الانتحارية عند الأطفال المرضى وذلك عند البدء بأي من هذه الأدوية أو زيادة أو نقصان جرعتها.

4. الجرعات المفرطة: لا يسبب الإفراط من SSRIs اضطرابات نظم قلبية (بالقارنة مع خطر حدوث اللائطيمات مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات)، إلا أن



الشكل 4.12

بدء التأثيرات العلاجية للأدوية الرئيسية

المضادة للاكتئاب (SSRIs, MAOIs, TCAs)

يتطلب عدة أسابيع

عُيان



شع



نعاس



أرق



خلل الوظيفة الجنسية



تداخلات دوائية



الشكل 5.12

بعض التأثيرات الضائرة للحلولة الشائعة
لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية

الاختلاجات محتملة الحدوث لأن جميع مضادات الاكتئاب قد تخفض من عتبة الاختلاج. جميع SSRIs يمكنها التسبب بمتلازمة السيروتونين المكونة من فرط الحرارة والصمم العضلي والتعرق والرمع العضلي (تفضات عضلية رصعية) وتغيرات في الحالة العقلية والعلامات العيوية عند استعمالها مع مثبط أكسيداز أحادي الأمين أو دواء آخر ذي قدرة سيروتونيرجية عالية. ولذلك يتوجب القضاء فترة طويلة يتم فيها التخلص من الدواء قبل إعطاء دواء من صنف آخر.

5. متلازمة الانقطاع: يمكن لكل أدوية SSRIs إحداث هذه المتلازمة بعد السحب المفاجئ، إلا أنها أكثر احتمالاً مع الأدوية ذات الأعمار التصفية الأقصر ولها مستقبلات عاطلة. فلوكسيتين هو الأقوى إحداثاً للمتلازمة. تتضمن الأعراض والعلامات المحتملة لهذه المتلازمة المرتبطة بالسيروتونين ما يلي: الصداع، الدوخة، وأعراض شبيهة بالإنتونزا، الهياج وقابلية الاستثارة، التعصيب، وتغيرات في نمط النوم.

IV. مثبطات استرداد السيروتونين/ النورأيبينفرين

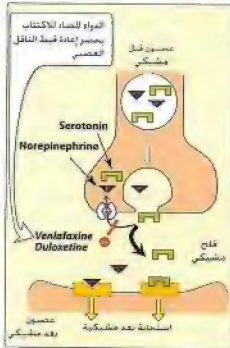
يشهد كل من فينلافاكسين ودولوكسيتين انتقائياً قبط كل من السيروتونين والنورأيبينفرين (الشكل 6-12). وقد اصطلح على تسمية هذه العوامل بمثبطات قبط السيروتونين والنورأيبينفرين الانتقائية (SNRIs)، وقد تكون فعالة في معالجة الاكتئاب عند المرضى الذين تكون لديهم SSRIs غير فعالة. ثم إن الاكتئاب غالباً ما يترافق مع أعراض ألمية مزمنة مثل ألم الظهر وآلام العضلات حيث تكون SSRIs نسبياً غير فعالة. تعدل هذا الألم جزئياً بالسبل السيروتونية والنورأيبينفرينية في الجملة العصبية المركزية. إن كلا من SNRIs ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (ذات الأضال المزوجة المثبطة لقبط كل من السيروتونين والنورأيبينفرين) فعال أحياناً في تخفيف الأعراض الفيزيائية للألم العصبي النشأ كما في اعتلال الأعصاب المحيطية السكري، وخلافاً لمضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، لا تمتلك SNRIs فعالية على المستقبلات الأدرينية أو المسكارينية أو الهيستامينية، لذلك فآثارها الضائرة المرتبطة بتلك المستقبلات أقل مما يشاهد مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (الشكل 8-12). إن كلا من فينلافاكسين ودولوكسيتين قد يسبب متلازمة انقطاع إذا توقفت المعالجة فجأة.

A. الفينلافاكسين Venlafaxine

هو مثبط قوي لقبط السيروتونين، ويجرعهات المتوسطة إلى العالية يكون مثبطاً لقبط النورأيبينفرين. كما أنه أيضاً يجرعهات العالية مثبط خفيف لقبط الدوبامين، ويسبب تنبيطاً أصغرياً للتطارات الإنزيمية للسيكوتروم P450 كما أنه ركيزة للتنظير CYP2D6. يبلغ عمره النصف مع مستقيته 11 ساعة تقريباً. يرتبط الفينلافاكسين ببروتين البلاسما بنسبة 27% فقط ولا يتوقع أن يشارك في تداخلات إزاحة البروتين. تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً: الغثيان، الصداع، خلل الوظيفة الجنسية، الدوخة، الأرق، الترنين، والإمساك. وبالعلاجات العالية قد يرتفع الضغط ويتسرع القلب.

B. الدولوكسيتين Duloxetine

يشهد الدولوكسيتين قبط السيروتونين والنورأيبينفرين في جميع جرعاته. يستقلب بشدة في الكبد إلى العديد من المستقلبات، ويجب أن لا يعطى للمصابين بقصور كبدي. تطرح المستقلبات في البول، ولا يصح باستعماله عند المصابين بالداء الكلوي. بالمرحلة النهائية، يؤخذ الطعام امتصاصه. يبلغ العمر النصف 12 ساعة تقريباً. يرتبط بدرجة عالية ببروتين البلازما، التأثيرات الهضمية شائعة وتتضمن الغثيان، جفاف الفم والإمساك. يحدث الإسهال والقسيء بدرجة أقل تواتراً. يشاهد أيضاً



الشكل 6.12

آلية الفعل المقترحة للأدوية المضادة للاكتئاب
للمضادات استرداد السيروتونين/النورادرينالين
الانتقائية

الأرق، الدوخة، والنعيمومة والتعرق. قد يحدث خلل وظيفي جنسي، ويحتمل أن يرتفع الضغط ويسرع القلب.

V. مضادات الاكتئاب اللانموذجية

هي مجموعة مختلفة من الأدوية تمتلك أفعالاً في مواضع متعددة مختلفة. تتضمن هذه المجموعة البوبروبيون والميرتازابين والنيفازودون والترازودون، وهي ليست أكثر نجاعة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو SSRIs، ولكن تأثيراتها الجانبية مختلفة.

A. بوبروبيون Bupropion

يمثل هذا الدواء كدوبامين ضعيف، ومثبط لإعادة قبض النورابينفرين ليخفف من أعراض الاكتئاب. قد يتطلب عمله النقصي القصير أكثر من مرة يومياً، أو إعطاء تركيبة ذات إطلاق مديد. يثفرد البوبروبيون في كونه ينقص شهية النيكوتين عند مدختي التبغ الذين يحاولون الإقلاع عن التدخين ويخفف أعراض السحب لديهم. ومن تأثيراته الجانبية جفاف الفم، التعرق، التلعصب، الرعاش، ومن النادر جداً أن تحدث خلل في الوظيفة الجنسية، كما يزداد خطر حدوث الاختلاجات بالجرعات العالية. يستقلب الدواء عبر سبيل CYP2D6 ويعتبر أقل إحداثاً للتداخلات الدوائية-الدوائية.

B. ميرتازابين Mirtazapine

هذا الدواء يحسن النقل العصبي للسيروتونين والنورابينفرين عبر آليات مرتبطة بقابليته على حصر مستقبلات 2α قبل المشيكية، كما تعزى بعض فعالياته المضادة للاكتئاب، على الأقل إلى قدرته على حصار مستقبلات $5-HT_2$. ويعد مركزاً يسبب فعالياته القوية المضادة للهرسيتامين. ولكنه لا يسبب التأثيرات الجانبية المضادة للموكرارين التي تحدثها TCAs، ولا يؤثر على الوظيفة الجنسية كما تفعل SSRIs. إنه كثيراً ما يزيد الشهية والوزن. وهو مركب بشكل واضح، وقد تستعمل هذه الميزة عند مرضى الاكتئاب الذين يعانون من صعوبة في النوم.

C. نيفازودون وترازودون Nefazodone and Trazodone

هنا مخططان ضعيفتان لإعادة قبض السيروتونين، ويأثرتهما العلاجية مرتبطة بقدرتهما على حصار المستقبلات بعد المشيكية لـ $5-HT_{2A}$. ومع الاستعمال المزمّن قد يميّز هذان الدواءان نزع حساسية المستقبلات الذاتية قبل المشيكية لـ $5-HT_{2A}$ فيزداد إطلاق السيروتونين. كلا الدواءين مركب ربما يسبب قدرته القوية على حصر H_1 . يترافق استعمال الترازودون بالسعال (سواء الإنعاش Priapism)، أما نيفازودون فقد يسبب سمية كبدية.

VI. مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (TCAs)

تحصر هذه الأدوية قبض النورابينفرين والسيروتونين في العصبيون، وإذا اكتشفت اليوم فقد تسمى بـ SSRIs إلا أنها تختلف في التأثيرات الضائرة المتعلقة بهذا الصنف من مضادات الاكتئاب. تتضمن TCAs الأمينات الثلاثية: Imipramine (وهو الدواء النموذجي)، Trimipramine، Doxepin، Clomipramine، Amitriptyline، أيضاً الأمينات الثانوية: Nortriptyline، Desipramine (وهي على التوالي مستقبلات متروعة N- من الميثيل لكل من إيمبرامين وأميترپيتيلين) و Protriptyline، أما Maprotiline و

Amoxapine لكل منهما مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة ذو صلة، ومن الشائع اعتبارهما من صنف TCAs. وجميعها تمتلك نجاعة علاجية متشابهة، ويعتمد اختيار الدواء على تحمل المريض للتأثيرات الجانبية، وحدوث استجابة سابقة، ووجود مشاكل صحية مرافقة، ومدة فعل الدواء. أما المرضى الذين لا يستجيبون على أحد مركبات TCAs فقد يستجيبون على دواء آخر من نفس المجموعة. إن TCAs تعد بدائل قيمة لدى المرضى الذين لا يستجيبون على SSRIs.

A. آلية الفعل

1. تثبيط فيسب الناقل العصبي: تعد TCAs مثبطات قوية لإعادة القبط العصبي للسيروتونين والنورإيبينفرين إلى النهايات العصبية قبل المشبكية (الشكل 12-2). إلا أنها بالتركيز العلاجي لا تحصر تواقل الدوبامين. تقوم TCAs بحصار الطريق الرئيسي لإزالة الناقل العصبي وبذلك فهي تزيد من تراكيز الأمينات الأحادية في الفلج المشبكي فتؤدي إلى التأثيرات المضادة للاكتئاب. إن Maprotiline و Desipramine مثبطان انتقائيان لإعادة قبط النورإيبينفرين.
2. حصار المستقبلات: تحصر TCAs مستقبلات السيروتونين، وألفا الأدرينية، والهستامينية، والموسكارينية (الشكل 12-3). لم يعرف ما إذا كان أي من هذه الأفعال هو آلية الفائدة العلاجية. ولكن التأثير على تلك المستقبلات هو السبب المحتمل للكثير من التأثيرات غير المرغوبة لـ TCAs. أما Amoxapine فيحصر مستقبلات D₂.

B. الأفعال

ترفع TCAs المزاج وتحسن التيقظ العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي. وتنقص الانهماك المرضي Moirid Preoccupation عند 50-70% من الأشخاص المصابين باضطراب الاكتئاب الرئيسي. يكون بدء ارتفاع المزاج بطيئاً ويتطلب أسبوعين أو أطول (الشكل 12-4). لا تسبب هذه الأدوية تبيها للجملعة العصبية المركزية أو ارتفاعاً في المزاج عند الأشخاص المييعيين. الاعتماد الفيزيائي أو النفسي نادر الحدوث، ولكن ذلك يتطلب سحباً بطيئاً للتقليل من حدوث متلازمة الانقطاع وتأثيرات الارتداد الكولينرجية. يمكن استعمال هذه الأدوية، مثل جميع مضادات الاكتئاب، في المعالجة طويلة الأمد للاكتئاب.

C. الاستعمالات العلاجية

TCAs ضالة في معالجة الاكتئاب الرئيسي متوسط الشدة إلى الشديد، كما يستجيب عليها بعض المصابين باضطرابات الفلج. لقد استعمل Imipramine للسيطرة على تبول الفراش عند الأطفال (أكثر من 6 سنوات) بإحداثه تقلصاً في المنصرة الداخلية للمثانة. أما حالياً، فيستعمل بحذر بسبب تحريضه للانظمةيات القلبية ومشاكل قلبية وعائية خطيرة أخرى. وتستخدم TCAs ولا سيما Amitriptyline لمعالجة صداع الشقيقة والألم المزمن (الألم العصبي المنشأ) في بعض الحالات التي يكون سبب الألم فيها غير واضح.

D. الحرائك الدوائية

تتمتع TCAs بشكل جيد من طريق الفم، ويسبب طبيعتها الذوابية بالدم فائياً تتوزع بشكل واسع، وتنفذ بسهولة إلى CNS، وتمتلك أعماراً نصفية طويلة - مثلاً العمر النصفى لـ Imipramine حوالي 17-4 ساعة، تمتلك TCAs توافراً حيويًا منخفضاً



جفاف الفم



إمساك



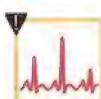
اضطراب بولي



تغير الرؤية



نقص القلب



لانقبضات



غثبان



لعاس

الشكل 12.7

بعض التأثيرات الضائرة الشائعة للملاحظة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.



وغير ثابت بسبب اختلاف استقلالها بالمرور الأولي في الكبد، ولذلك يستند من استجابة المرضى والمستويات البلازمية في ضبط الجرعة. نموذجياً تكون الفترة العلاجية الأولية 4-8 أسابيع. ويمكن أن تنقص الجرعات تدريجياً من أجل تحسين التحمل ما لم يحدث النكس. تستقلب هذه الأدوية بواسطة الجفلة الميكروزومية الكبدية (وبالتالي قد تكون حساسة للأدوية التي تحرض أو تثبط التمثيل الإنزيمية لـ CYP450) وتقترب من حمض الفلوكوروني، تطرح TCAs بشكل أساسي على شكل مستقلبات غامضة عن طريق الكلية.

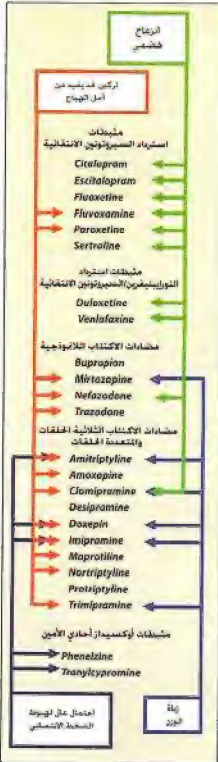
E. التأثيرات الضائرة

يؤدي حصر مستقبلات الأسيتيل كولين إلى تقيم الرؤية، وجفاف الفم، والاحتباس البولي، والإمساك، وتفاقم الزرق مخلق الزاوية (الشكل 7-12). وتسبب تلك الأدوية بطء التوصيل القلبي كما يفعل quinidine، والذي قد يسبب لاضطرابات مهددة إذا أخذت جرعة دوالية مفرطة من أحد هذه الأدوية. تجصر TCAs أيضاً مستقبلات ألفا الأدرينية مسببة هبوط ضغط انتصابي ودواراً وتسرعاً قلبياً انعكاسياً. وفي الممارسة السريرية يعد ذلك المشكلة الأكثر خطورة عند المستن. imipramine هو الأكثر إحداثاً لتهبوط الضغط الانتصابي بينما nortriptyline هو الأقل إحداثاً له. قد يكون التركيب بارزاً ولاسيما خلال الأسابيع الأولى من المعالجة، ويرتبط بقدرة هذه الأدوية على حصر مستقبلات H1 الهيستامينية. كسب الوزن تأثير شائع لـ TCAs. ويحدث خلل وظيفي جنسي يتظاهر عند الرجال بخلل في الانتصاب، وعند النساء بانلاينافية Anorgasmia وذلك عند أقلية مهمة من المرضى، إلا أن ذلك أقل من وقوع الخلل الوظيفي الجنسي المرتبط بـ SSRIs.

1. الاحتياطات Precautions: يجب استعمال TCAs بحذر عن مرضى الهوس الاكتئابي، حتى خلال حالاتهم الاكتئابية، لأن مضادات الاكتئاب قد تؤدي للتحويل إلى سلوك هوسي. تملك TCAs منسباً علاجياً ضيقاً؛ فمثلاً، إن خمسة إلى ستة أضعاف من الجرعة اليومية العظمى من imipramine قد تكون معيئة. يجب أن يعطى المسابرسن بالاكتئاب الذين لديهم استعداد للانتحار كميات محدودة من هذه الأدوية وأن يراقبوا بحذر. يظهر الشكل 8-12 التداخلات الدوائية مع مركبات TCAs. يمكن لـ TCAs أن تضام حالات مرضية محددة كالضيق غير المستقر، وفرط التصنع السليم في البروستات، والصرع، والتلازمات الموجودة مسبقاً. يجب أخذ الحذر أيضاً عند المرضى الصغار جداً والمتقدمين في العمر جداً.

VII. مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs)

إن الأكسيداز أحادي الأمين هو إنزيم متشعري يتواجد في الأعصاب وأنسجة أخرى كالأمعاء والكبد، ويعمل في العصيون كصمام أمان فينزع الأمين بشكل تأكسدي من الجزئيات الناقلة العصبية الزائدة (نورإيبينفرين، دوبامين وسيروتونين) التي قد تتسرب من الخوصصلات المشيكية عندما يكون العصيون في حالة راحة. إن مثبطات MAO تعطله على نحو عكوس أو غير عكوس، مما يسمح للجزيئات الناقلة العصبية بالإفلات من التدرج فتتراكم ضمن العصيون ما قبل المشبك وتتشرب إلى العيز المشيكي، ويعتقد أن ذلك يسبب تفعيل مستقبلات ألفا-1 و-2 و-3 و-4 و-5 و-6 و-7 و-8 و-9 و-10 و-11 و-12 و-13 و-14 و-15 و-16 و-17 و-18 و-19 و-20 و-21 و-22 و-23 و-24 و-25 و-26 و-27 و-28 و-29 و-30 و-31 و-32 و-33 و-34 و-35 و-36 و-37 و-38 و-39 و-40 و-41 و-42 و-43 و-44 و-45 و-46 و-47 و-48 و-49 و-50 و-51 و-52 و-53 و-54 و-55 و-56 و-57 و-58 و-59 و-60 و-61 و-62 و-63 و-64 و-65 و-66 و-67 و-68 و-69 و-70 و-71 و-72 و-73 و-74 و-75 و-76 و-77 و-78 و-79 و-80 و-81 و-82 و-83 و-84 و-85 و-86 و-87 و-88 و-89 و-90 و-91 و-92 و-93 و-94 و-95 و-96 و-97 و-98 و-99 و-100 و-101 و-102 و-103 و-104 و-105 و-106 و-107 و-108 و-109 و-110 و-111 و-112 و-113 و-114 و-115 و-116 و-117 و-118 و-119 و-120 و-121 و-122 و-123 و-124 و-125 و-126 و-127 و-128 و-129 و-130 و-131 و-132 و-133 و-134 و-135 و-136 و-137 و-138 و-139 و-140 و-141 و-142 و-143 و-144 و-145 و-146 و-147 و-148 و-149 و-150 و-151 و-152 و-153 و-154 و-155 و-156 و-157 و-158 و-159 و-160 و-161 و-162 و-163 و-164 و-165 و-166 و-167 و-168 و-169 و-170 و-171 و-172 و-173 و-174 و-175 و-176 و-177 و-178 و-179 و-180 و-181 و-182 و-183 و-184 و-185 و-186 و-187 و-188 و-189 و-190 و-191 و-192 و-193 و-194 و-195 و-196 و-197 و-198 و-199 و-200 و-201 و-202 و-203 و-204 و-205 و-206 و-207 و-208 و-209 و-210 و-211 و-212 و-213 و-214 و-215 و-216 و-217 و-218 و-219 و-220 و-221 و-222 و-223 و-224 و-225 و-226 و-227 و-228 و-229 و-230 و-231 و-232 و-233 و-234 و-235 و-236 و-237 و-238 و-239 و-240 و-241 و-242 و-243 و-244 و-245 و-246 و-247 و-248 و-249 و-250 و-251 و-252 و-253 و-254 و-255 و-256 و-257 و-258 و-259 و-260 و-261 و-262 و-263 و-264 و-265 و-266 و-267 و-268 و-269 و-270 و-271 و-272 و-273 و-274 و-275 و-276 و-277 و-278 و-279 و-280 و-281 و-282 و-283 و-284 و-285 و-286 و-287 و-288 و-289 و-290 و-291 و-292 و-293 و-294 و-295 و-296 و-297 و-298 و-299 و-300 و-301 و-302 و-303 و-304 و-305 و-306 و-307 و-308 و-309 و-310 و-311 و-312 و-313 و-314 و-315 و-316 و-317 و-318 و-319 و-320 و-321 و-322 و-323 و-324 و-325 و-326 و-327 و-328 و-329 و-330 و-331 و-332 و-333 و-334 و-335 و-336 و-337 و-338 و-339 و-340 و-341 و-342 و-343 و-344 و-345 و-346 و-347 و-348 و-349 و-350 و-351 و-352 و-353 و-354 و-355 و-356 و-357 و-358 و-359 و-360 و-361 و-362 و-363 و-364 و-365 و-366 و-367 و-368 و-369 و-370 و-371 و-372 و-373 و-374 و-375 و-376 و-377 و-378 و-379 و-380 و-381 و-382 و-383 و-384 و-385 و-386 و-387 و-388 و-389 و-390 و-391 و-392 و-393 و-394 و-395 و-396 و-397 و-398 و-399 و-400 و-401 و-402 و-403 و-404 و-405 و-406 و-407 و-408 و-409 و-410 و-411 و-412 و-413 و-414 و-415 و-416 و-417 و-418 و-419 و-420 و-421 و-422 و-423 و-424 و-425 و-426 و-427 و-428 و-429 و-430 و-431 و-432 و-433 و-434 و-435 و-436 و-437 و-438 و-439 و-440 و-441 و-442 و-443 و-444 و-445 و-446 و-447 و-448 و-449 و-450 و-451 و-452 و-453 و-454 و-455 و-456 و-457 و-458 و-459 و-460 و-461 و-462 و-463 و-464 و-465 و-466 و-467 و-468 و-469 و-470 و-471 و-472 و-473 و-474 و-475 و-476 و-477 و-478 و-479 و-480 و-481 و-482 و-483 و-484 و-485 و-486 و-487 و-488 و-489 و-490 و-491 و-492 و-493 و-494 و-495 و-496 و-497 و-498 و-499 و-500 و-501 و-502 و-503 و-504 و-505 و-506 و-507 و-508 و-509 و-510 و-511 و-512 و-513 و-514 و-515 و-516 و-517 و-518 و-519 و-520 و-521 و-522 و-523 و-524 و-525 و-526 و-527 و-528 و-529 و-530 و-531 و-532 و-533 و-534 و-535 و-536 و-537 و-538 و-539 و-540 و-541 و-542 و-543 و-544 و-545 و-546 و-547 و-548 و-549 و-550 و-551 و-552 و-553 و-554 و-555 و-556 و-557 و-558 و-559 و-560 و-561 و-562 و-563 و-564 و-565 و-566 و-567 و-568 و-569 و-570 و-571 و-572 و-573 و-574 و-575 و-576 و-577 و-578 و-579 و-580 و-581 و-582 و-583 و-584 و-585 و-586 و-587 و-588 و-589 و-590 و-591 و-592 و-593 و-594 و-595 و-596 و-597 و-598 و-599 و-600 و-601 و-602 و-603 و-604 و-605 و-606 و-607 و-608 و-609 و-610 و-611 و-612 و-613 و-614 و-615 و-616 و-617 و-618 و-619 و-620 و-621 و-622 و-623 و-624 و-625 و-626 و-627 و-628 و-629 و-630 و-631 و-632 و-633 و-634 و-635 و-636 و-637 و-638 و-639 و-640 و-641 و-642 و-643 و-644 و-645 و-646 و-647 و-648 و-649 و-650 و-651 و-652 و-653 و-654 و-655 و-656 و-657 و-658 و-659 و-660 و-661 و-662 و-663 و-664 و-665 و-666 و-667 و-668 و-669 و-670 و-671 و-672 و-673 و-674 و-675 و-676 و-677 و-678 و-679 و-680 و-681 و-682 و-683 و-684 و-685 و-686 و-687 و-688 و-689 و-690 و-691 و-692 و-693 و-694 و-695 و-696 و-697 و-698 و-699 و-700 و-701 و-702 و-703 و-704 و-705 و-706 و-707 و-708 و-709 و-710 و-711 و-712 و-713 و-714 و-715 و-716 و-717 و-718 و-719 و-720 و-721 و-722 و-723 و-724 و-725 و-726 و-727 و-728 و-729 و-730 و-731 و-732 و-733 و-734 و-735 و-736 و-737 و-738 و-739 و-740 و-741 و-742 و-743 و-744 و-745 و-746 و-747 و-748 و-749 و-750 و-751 و-752 و-753 و-754 و-755 و-756 و-757 و-758 و-759 و-760 و-761 و-762 و-763 و-764 و-765 و-766 و-767 و-768 و-769 و-770 و-771 و-772 و-773 و-774 و-775 و-776 و-777 و-778 و-779 و-780 و-781 و-782 و-783 و-784 و-785 و-786 و-787 و-788 و-789 و-790 و-791 و-792 و-793 و-794 و-795 و-796 و-797 و-798 و-799 و-800 و-801 و-802 و-803 و-804 و-805 و-806 و-807 و-808 و-809 و-810 و-811 و-812 و-813 و-814 و-815 و-816 و-817 و-818 و-819 و-820 و-821 و-822 و-823 و-824 و-825 و-826 و-827 و-828 و-829 و-830 و-831 و-832 و-833 و-834 و-835 و-836 و-837 و-838 و-839 و-840 و-841 و-842 و-843 و-844 و-845 و-846 و-847 و-848 و-849 و-850 و-851 و-852 و-853 و-854 و-855 و-856 و-857 و-858 و-859 و-860 و-861 و-862 و-863 و-864 و-865 و-866 و-867 و-868 و-869 و-870 و-871 و-872 و-873 و-874 و-875 و-876 و-877 و-878 و-879 و-880 و-881 و-882 و-883 و-884 و-885 و-886 و-887 و-888 و-889 و-890 و-891 و-892 و-893 و-894 و-895 و-896 و-897 و-898 و-899 و-900 و-901 و-902 و-903 و-904 و-905 و-906 و-907 و-908 و-909 و-910 و-911 و-912 و-913 و-914 و-915 و-916 و-917 و-918 و-919 و-920 و-921 و-922 و-923 و-924 و-925 و-926 و-927 و-928 و-929 و-930 و-931 و-932 و-933 و-934 و-935 و-936 و-937 و-938 و-939 و-940 و-941 و-942 و-943 و-944 و-945 و-946 و-947 و-948 و-949 و-950 و-951 و-952 و-953 و-954 و-955 و-956 و-957 و-958 و-959 و-960 و-961 و-962 و-963 و-964 و-965 و-966 و-967 و-968 و-969 و-970 و-971 و-972 و-973 و-974 و-975 و-976 و-977 و-978 و-979 و-980 و-981 و-982 و-983 و-984 و-985 و-986 و-987 و-988 و-989 و-990 و-991 و-992 و-993 و-994 و-995 و-996 و-997 و-998 و-999 و-1000 و-1001 و-1002 و-1003 و-1004 و-1005 و-1006 و-1007 و-1008 و-1009 و-1010 و-1011 و-1012 و-1013 و-1014 و-1015 و-1016 و-1017 و-1018 و-1019 و-1020 و-1021 و-1022 و-1023 و-1024 و-1025 و-1026 و-1027 و-1028 و-1029 و-1030 و-1031 و-1032 و-1033 و-1034 و-1035 و-1036 و-1037 و-1038 و-1039 و-1040 و-1041 و-1042 و-1043 و-1044 و-1045 و-1046 و-1047 و-1048 و-1049 و-1050 و-1051 و-1052 و-1053 و-1054 و-1055 و-1056 و-1057 و-1058 و-1059 و-1060 و-1061 و-1062 و-1063 و-1064 و-1065 و-1066 و-1067 و-1068 و-1069 و-1070 و-1071 و-1072 و-1073 و-1074 و-1075 و-1076 و-1077 و-1078 و-1079 و-1080 و-1081 و-1082 و-1083 و-1084 و-1085 و-1086 و-1087 و-1088 و-1089 و-1090 و-1091 و-1092 و-1093 و-1094 و-1095 و-1096 و-1097 و-1098 و-1099 و-1100 و-1101 و-1102 و-1103 و-1104 و-1105 و-1106 و-1107 و-1108 و-1109 و-1110 و-1111 و-1112 و-1113 و-1114 و-1115 و-1116 و-1117 و-1118 و-1119 و-1120 و-1121 و-1122 و-1123 و-1124 و-1125 و-1126 و-1127 و-1128 و-1129 و-1130 و-1131 و-1132 و-1133 و-1134 و-1135 و-1136 و-1137 و-1138 و-1139 و-1140 و-1141 و-1142 و-1143 و-1144 و-1145 و-1146 و-1147 و-1148 و-1149 و-1150 و-1151 و-1152 و-1153 و-1154 و-1155 و-1156 و-1157 و-1158 و-1159 و-1160 و-1161 و-1162 و-1163 و-1164 و-1165 و-1166 و-1167 و-1168 و-1169 و-1170 و-1171 و-1172 و-1173 و-1174 و-1175 و-1176 و-1177 و-1178 و-1179 و-1180 و-1181 و-1182 و-1183 و-1184 و-1185 و-1186 و-1187 و-1188 و-1189 و-1190 و-1191 و-1192 و-1193 و-1194 و-1195 و-1196 و-1197 و-1198 و-1199 و-1200 و-1201 و-1202 و-1203 و-1204 و-1205 و-1206 و-1207 و-1208 و-1209 و-1210 و-1211 و-1212 و-1213 و-1214 و-1215 و-1216 و-1217 و-1218 و-1219 و-1220 و-1221 و-1222 و-1223 و-1224 و-1225 و-1226 و-1227 و-1228 و-1229 و-1230 و-1231 و-1232 و-1233 و-1234 و-1235 و-1236 و-1237 و-1238 و-1239 و-1240 و-1241 و-1242 و-1243 و-1244 و-1245 و-1246 و-1247 و-1248 و-1249 و-1250 و-1251 و-1252 و-1253 و-1254 و-1255 و-1256 و-1257 و-1258 و-1259 و-1260 و-1261 و-1262 و-1263 و-1264 و-1265 و-1266 و-1267 و-1268 و-1269 و-1270 و-1271 و-1272 و-1273 و-1274 و-1275 و-1276 و-1277 و-1278 و-1279 و-1280 و-1281 و-1282 و-1283 و-1284 و-1285 و-1286 و-1287 و-1288 و-1289 و-1290 و-1291 و-1292 و-1293 و-1294 و-1295 و-1296 و-1297 و-1298 و-1299 و-1300 و-1301 و-1302 و-1303 و-1304 و-1305 و-1306 و-1307 و-1308 و-1309 و-1310 و-1311 و-1312 و-1313 و-1314 و-1315 و-1316 و-1317 و-1318 و-1319 و-1320 و-1321 و-1322 و-1323 و-1324 و-1325 و-1326 و-1327 و-1328 و-1329 و-1330 و-1331 و-1332 و-1333 و-1334 و-1335 و-1336 و-1337 و-1338 و-1339 و-1340 و-1341 و-1342 و-1343 و-1344 و-1345 و-1346 و-1347 و-1348 و-1349 و-1350 و-1351 و-1352 و-1353 و-1354 و-1355 و-1356 و-1357 و-1358 و-1359 و-1360 و-1361 و-1362 و-1363 و-1364 و-1365 و-1366 و-1367 و-1368 و-1369 و-1370 و-1371 و-1372 و-1373 و-1374 و-1375 و-1376 و-1377 و-1378 و-1379 و-1380 و-1381 و-1382 و-1383 و-1384 و-1385 و-1386 و-1387 و-1388 و-1389 و-1390 و-1391 و-1392 و-1393 و-1394 و-1395 و-1396 و-1397 و-1398 و-1399 و-1400 و-1401 و-1402 و-1403 و-1404 و-1405 و-1406 و-1407 و-1408 و-1409 و-1410 و-1411 و-1412 و-1413 و-1414 و-1415 و-1416 و-1417 و-1418 و-1419 و-1420 و-1421 و-1422 و-1423 و-1424 و-1425 و-1426 و-1427 و-1428 و-1429 و-1430 و-1431 و-1432 و-1433 و-1434 و-1435 و-1436 و-1437 و-1438 و-1439 و-1440 و-1441 و-1442 و-1443 و-1444 و-1445 و-1446 و-1447 و-1448 و-1449 و-1450 و-1451 و-1452 و-1453 و-1454 و-1455 و-1456 و-1457 و-1458 و-1459 و-1460 و-1461 و-1462 و-1463 و-1464 و-1465 و-1466 و-1467 و-1468 و-1469 و-1470 و-1471 و-1472 و-1473 و-1474 و-1475 و-1476 و-1477 و-1478 و-1479 و-1480 و-1481 و-1482 و-1483 و-1484 و-1485 و-1486 و-1487 و-1488 و-1489 و-1490 و-1491 و-1492 و-1493 و-1494 و-1495 و-1496 و-1497 و-1498 و-1499 و-1500 و-1501 و-1502 و-1503 و-1504 و-1505 و-1506 و-1507 و-1508 و-1509 و-1510 و-1511 و-1512 و-1513 و-1514 و-1515 و-1516 و-1517 و-1518 و-1519 و-1520 و-1521 و-1522 و-1523 و-1524 و-1525 و-1526 و-1527 و-1528 و-1529 و-1530 و-1531 و-1532 و-1533 و-1534 و-1535 و-1536 و-1537 و-1538 و-1539 و-1540 و-1541 و-1542 و-1543 و-1544 و-1545 و-1546 و-1547 و-1548 و-1549 و-1550 و-1551 و-1552 و-1553 و-1554 و-1555 و-1556 و-1557 و-1558 و-1559 و-1560 و-1561 و-1562 و-1563 و-1564 و-1565 و-1566 و-1567 و-1568 و-1569 و-1570 و-1571 و-1572 و-1573 و-1574 و-1575 و-1576 و-1577 و-1578 و-1579 و-1580 و-1581 و-1582 و-1583 و-1584 و-1585 و-1586 و-1587 و-1588 و-1589 و-1590 و-1591 و-1592 و-1593 و-1594 و-1595 و-1596 و-1597 و-1598 و-1599 و-1600 و-1601 و-1602 و-1603 و-1604 و-1605 و-1606 و-1607 و-1608 و-1609 و-1610 و-1611 و-1612 و-1613 و-1614 و-1615 و-1616 و-1617 و-1618 و-1619 و-1620 و-1621 و-1622 و-1623 و-1624 و-1625 و-1626 و-1627 و-1628 و-1629 و-1630 و-1631 و-1632 و-1633 و-1634 و-1635 و-1636 و-1637 و-1638 و-1639 و-1640 و-1641 و-1642 و-1643 و-1644 و-1645 و-1646 و-1647 و-1648 و-1649 و-1650 و-1651 و-1652 و-1653 و-1654 و-1655 و-1656 و-1657 و-1658 و-1659 و-1660 و-1661 و-1662 و-1663 و-1664 و-1665 و-1666 و-1667 و-1668 و-1669 و-1670 و-1671 و-1672 و-1673 و-1674 و-1675 و-1676 و-1677 و-1678 و-1679 و-1680 و-1681 و-1682 و-1683 و-1684 و-1685 و-1686 و-1687 و-1688 و-1689 و-1690 و-1691 و-1692 و-1693 و-1694 و-1695 و-1696 و-1697 و-1698 و-1699 و-1700 و-1701 و-1702 و-1703 و-1704 و-1705 و-1706 و-1707 و-1708 و-1709 و-1710 و-1711 و-1712 و-1713 و-1714 و-1715 و-1716 و-1717 و-1718 و-1719 و-1720 و-1721 و-1722 و-1723 و-1724 و-1725 و-1726 و-1727 و-1728 و-1729 و-1730 و-1731 و-1732 و-1733 و-1734 و-1735 و-1736 و-1737 و-1738 و-1739 و-1740 و-1741 و-1742 و-1743 و-1744 و-1745 و-1746 و-1747 و-1748 و-1749 و-1750 و-1751 و-1752 و-1753 و-1754 و-1755 و-1756 و-1757 و-1758 و-1759 و-1760 و-1761 و-1762 و-1763 و-1764 و-1765 و-1766 و-1767 و-1768 و-1769 و-1770 و-1771 و-1772 و-1773 و-1774 و-1775 و-1776 و-1777 و-1778 و-1779 و-1780 و-1781 و-1782 و-1783 و-1784 و-1785 و-1786 و-1787 و-1788 و-1789 و-1790 و-1791 و-1792 و-1793 و-1794 و-1795 و-1796 و-1797 و-1798 و-1799 و-1800 و-1801 و-1802 و-1803 و-1804 و-1805 و-1806 و-1807 و-1808 و-1809 و-1810 و-1811 و-1812 و-1813 و-1814 و-1815 و-1816 و-1817 و-1818 و-1819 و-1820 و-1821 و-1822 و-1823 و-1824 و-1825 و-1826 و-1827 و-1828 و-1829 و-1830 و-1831 و-1832 و-1833 و-1834 و-1835 و-1836 و-1837 و-1838 و-1839 و-1840 و-1841 و-1842 و-1843 و-1844 و-1845 و-1846 و-1847 و-1848 و-1849 و-1850 و-1851 و-1852 و-1853 و-1854 و-1855 و-1856 و-1857 و-1858 و-1859 و-1860 و-1861 و-1862 و-1863 و-1864 و-1865 و-1866 و-1867 و-1868 و-1869 و-1870 و-1871 و-1872 و-1873 و-1874 و-1875 و-1876 و-1877 و-1878 و-1879 و-1880 و-1881 و-1882 و-1883 و-1884 و-1885 و-1886 و-1887 و-1888 و-1889 و-1890 و-1891 و-1892 و-1893 و-1894 و-1895 و-1896 و-1897 و-1898 و-1899 و-1900 و-1901 و-1902 و-1903 و-1904 و-1905 و-1906 و-1907 و-1908 و-1909 و-1910 و-1911 و-1912 و-1913 و-1914 و-1915 و-1916 و-1917 و-1918 و-1919 و-1920 و-1921 و-1922 و-1923 و-1924 و-1925 و-1926 و-1927 و-1928 و-1929 و-1930 و-1931 و-1932 و-1933 و-1934 و-1935 و-1936 و-1937 و-1938 و-1939 و-1940 و-1941 و-1942 و-1943 و-1944 و-1945 و-1946 و-1947 و-1948 و-1949 و-1950 و-1951 و-1952 و-1953 و-1954 و-1955 و-1956 و-1957 و-1958 و-1959 و-1960 و-1961 و-1962 و-1963 و-1964 و-1965 و-1966 و-1967 و-1968 و-1969 و-1970 و-1971 و-1972 و-1973 و-1974 و-1975 و-1976 و-1977 و-1978 و-1979 و-1980 و-1981 و-1982 و-1983 و-1984 و-1985 و-1986 و-1987 و-1988 و-1989 و-1990 و-1991 و-1992 و-1993 و-1994 و-1995 و-1996 و-1997 و-1998 و-1999 و-2000 و-2001 و-2002 و-2003 و-2004 و-2005 و-2006 و-2007 و-2008 و-2009 و-2010 و-2011 و-2012 و-2013 و-2014 و-2015 و-2016 و-2017 و-2018 و-2019 و-2020 و-2021 و-2022 و-2023 و-2024 و-2025 و-2026 و-2027 و-2028 و-2029 و-2030 و-2031 و-2032 و-



الشكل 10.12

التأثيرات الجانبية لبعض الأدوية المستعملة في معالجة الاكتئاب

الأشخاص الذين يتناولون MAOI لا يمكنهم تدرك التيرامين الذي تم الحصول عليه من هذه الأغذية. يسبب التيرامين إطلاق كميات كبيرة من الكاتيكولامينات المخزنة من النهايات العصبية وينتج عنه صداع قوي وتيبس رقبتي وتسرع قلبي وغثيان وارتفاع الضغط واضطرابات نظم قلبية واختلاجات وربما سكتة. لذلك يجب توعية المرضى لاجتناب الأطعمة المحتوية على التيرامين. يفيد الفينوتامين والبرازوسين في تدبير ارتفاع الضغط المحرض بالتيرامين. [لاحظ: قد تكون المعالجة بـ MAOI خطيرة عند المرضى المصابين بالاكتئاب الخفيف مع ميول انتحارية. ويمكن اللجوء إلى الاستهلاك الهادف للأطعمة المحتوية على التيرامين]. تتضمن التأثيرات الجانبية الأخرى للمعالجة بمضطبات MAOI: النعاس وهبوط الضغط الانقباضي وتقييم الرؤية وجفاف الفم وعسر التبول والإمساك. يجب تجنب الإغطاء المتزامن لـ MAOI و SSRI، بسبب خطر حدوث متلازمة السيروتونين المهددة للحياة. ويحتاج كلا النمطين من الأدوية إلى فترات للتخلص منهما على الأقل أسبوعين قبل إعطاء البند الآخر. باستثناء الشلوكتستين الذي يجب إيقافه قبل 6 أسابيع قبل البدء بـ MAOI. يلخص الشكل 10-12 التأثيرات الجانبية لمضادات الاكتئاب.

VIII. معالجة الهوس والاضطراب ثنائي القطب

تزايدت معالجة الاضطراب ثنائي القطب في السنوات الأخيرة بسبب زيادة كشف الاضطراب وزيادة أعداد الأدوية التي وافقت عليها FDA لمعالجة الهوس. تستعمل أملاح الليثيوم وراثيا لمعالجة المصابين بالاكتئاب الهوسي ومعالجة نوب الهوس، ولذلك تسمى معدلة أو مثبتة للمزاج mood stabilizer. الليثيوم فعال أيضا في معالجة 80-90% من مرضى الهوس والهوس الخفيف Hypomania. إن نفاذ تأثير الليثيوم غير معروف على الرغم من أن العديد من العمليات الخلوية تتأثر بالمعالجة به. [لاحظ: يعتقد أنه يخفض نقل الإشارة عبر المستقبلات التي تترنن بالفوسفاتيديل ثنائية الفسفات في جملة الرسائل الثاني PIP. يتداخل الليثيوم في تدوير (إعادة تركيب) PIP فيؤدي إلى تضيق التسجي في الأغشية العصبية في CNS. الأغشية المحيطة لا تتأثر بالليثيوم). يعمل الليثيوم ضويا وتطرح الفسفرة في البول. أملاح الليثيوم يمكن أن تكون سامة، وإن عامل السلامة والمقنسب العلاجي فيها منخفضان جدا -مقارنة مع النيجيتال. التأثيرات الضائرة الشائعة قد تتضمن الصداع وجفاف الفم والعطاش وتعدد البيلات وزيادة الشهية وشدة هضمية (أعمل الليثيوم مع الطعام)، ورجفان نامع في اليد، دوخة، تعب، وارتكاسات جلدية، وتورم. أما المستويات العلاجية فقد تسبب الرشح، الرعاش، ثقل الكلام، الرجفانات الخففة، والتأقلم، والاختلاجات. [لاحظ: البول المتشبع الناتج عن تناول الليثيوم يمكن أن يعالج بـ Amiloride]. وقد تنقص وظيفته الدرق فيجب مراقبتها. لا يسبب الليثيوم تأثيرا ملحوظا عند السليمين، إنه غير مرن، ولا يسبب الهوس أو الاكتئاب. بعض الأدوية المضادة للصرع وخاصة Valproic Acid و Carbamazepine و lamotrigine وافقت تحت الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية كمثبتات للمزاج بعض التلطيف للأعراض الهوسية). وقد استفيد منها بنجاح في معالجة الاضطراب ثنائي القطب. من العوامل الأخرى التي قد تحسن الأعراض الهوسية مضادات الذهان القديمة والحديثة: إن مضادات الذهان غير النموزجية (risperidone و olanzapine و ziprasidone و aripiprazole و quetiapine) حصلت أيضا على موافقة FDA لمعالجة الهوس. تستعمل البنزوديازيبينات أيضا بشكل شائع كمعالج مساعد للتثبيت الحاد لمرضى الهوس. (انظر الفصول المتعلقة من أجل تفاصيل أكثر حول الأدوية النفسية).

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.12. م.د.س عمره 55 عاماً، بدأ يعاني من تغيرات في المزاج. كان يفقد المتعة في عمله وتتقص رغبته في لعب التنس اليومي. كان لديه شعور بالذنب، وانعدام القيمة وفقدان الأمل. اشتكى إضافة للأعراض النفسية من ألم عضلي في كل الجسم، كانت الفحوصات الفيزيائية والمخبرية غير سلبية. يروا أعراض المريض بعد ستة أسابيع من المعالجة بالفلوكتستين. إلا أنه يشتكي من خلل الوظيفة الجنسية. أي من الأدوية التالية قد يفيد عند هذا المريض؟

- Fluvoxamine .A
- Sertraline .B
- Citalopram .C
- Mirtazapine .D
- Lithium .E

2.12. امرأة عمرها 25 عاماً، لديها تاريخ شكاية مطوّلة من أعراض اكتئابية مترافقة مع آلام جسمية. كان فحصها الفيزيائي والمخبري سليماً. أي من الأدوية التالية تقيد عند هذه المريضة؟

- Fluoxetine .A
- Sertraline .B
- Phenelzine .C
- Mirtazapine .D
- Duloxetine .E

3.12. امرأة عمرها 51 عاماً لديها أعراض اكتئاب رئيسي وكذلك مصابة بزرق ضيق الزاوية. أي من مضادات الاكتئاب التالية يجب تجنبها عند هذه المريضة؟

- Amitriptyline .A
- Sertraline .B
- Bupropion .C
- Mirtazapine .D
- Fluvoxamine .E

4.12. أ.س. رجل عمره 36 عاماً، بأعراض سلوكية فخرية. إذا كان أي شيء ليس على ما يرام فإنه يشعر بأن العمل لن يتم إنجازه بشكل فعال، هو يدرك بأن سلوكه يؤثر على قدرته على إنجاز أعماله اليومية ولكنه عاجز عن السيطرة على نفسه. أي من الأدوية التالية سوف يساعد هذا المريض؟

- Imipramine .A
- Fluvoxamine .B
- Amitriptyline .C
- Tranylcypromine .D
- Lithium .E

الجواب « D » يستحث الحثل الوظيفي الجنسي على نحو شائع بآلية TCAs و « SSRIs » و « SNRIs ». إن دوفونازامين خالٍ تقريباً من التأثيرات الجانبية الجنسية

الجواب « E » يمكن أن يستغل Duloxetine وهو « SNRA » لتعاقة الاكتئاب الضامع. لايم عموماً المنشطات مثل MAOIs و « SSRIIs » فعالية قليلة ضد الألام الجسمية المتشابهة

الجواب « A » تصنيف معالجات الضادة للمونوكامين فيجب عدم إعطاء الأدينيريتيكين للفرمض المتأخرين بالزرق ويسبب خطر ازدياد ضغط العين. وجميع الأدوية الأخرى تنقصها الفعالية المضادة لمستقبل المونوكامين.

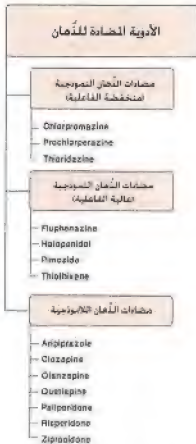
الجواب « B » تعدد ملاحظات اشتداد التشنج ثنائي ذات فعالية خاصة في معالجة اضطراب الوسواس القهري و Fluvoxamine مرجح لذلك إن الأدوية الأخرى غير فعالة في معالجة اضطراب الوسواس القهري

١. نظرة عامة

تستعمل الأدوية المضادة للذهان (تدعى أيضاً مضادات النفاص أو المهدئات الرئيسية) بشكل رئيس لمعالجة الفصام، ولكنها فعالة أيضاً في حالات ذهانية أخرى، كالهذيان، الهوسية مع أعراض ذهانية كالشعور بالعمى أو الإسهال، أو الهذيان، جميع الأدوية المضادة للذهان المتوافرة حالياً التي تخفف أعراض الفصام تخفف النقل العصبي الدوباميني و/أو السيروتونيني. إن الأدوية المضادة للذهان النموذجية أو التقليدية (تدعى أيضاً أدوية الجيل الأول) هي مثبطات تنافسية لأنواع مختلفة من المستقبلات، ولكن تأثيراتها المضادة للذهان تنعكس الحصر التنافسي لمستقبلات الدوبامين. تختلف هذه الأدوية بفعاليتها، فالكلوبرومازين هو دواء منخفض الفاعلية بينما الفلوپينازين عالي الفعالية (الشكل 1-13). لا يوجد دواء أكثر فائدة سريرية من الآخر. وبالمقابل، تدعى الأدوية الجديدة المضادة للذهان باللائموزجية (أو من الجيل الثاني) لأنها ذات تأثيرات خارج السبيل الهرمي أقل من الأدوية التقليدية. تميز فعالية هذه الأدوية القوية إلى قدرتها على حصر مستقبلات السيروتونين والدوبامين (وربما غيرها). المعالجة الحالية المضادة للذهان تستفيد من الأدوية اللائموزجية في تقليل خطر اضطرابات الحركة المضطربة المرافقة للأدوية النموذجية التي تؤثر بشكل رئيسي على مستقبل الدوبامين D₂. تبدي جميع الأدوية اللائموزجية نجاعة مكافئة للأدوية النموذجية المضادة للذهان أو تزيد عنها أحياناً. إلا أن الاختلافات في الكفاءة العلاجية بين الأدوية المضادة للذهان اللائموزجية لم تدرس بعد. في حين تفيد غالباً استجابة المريض والمشاكل المرضية المرافقة كمرشد لانتقاء الدواء. إن الأدوية المضادة للذهان ليست شافية ولا تزيل الاضطراب الفكري الأساسي والمزمن، ولكنها تنقص غالباً من شدة الإهلاسات والهذيان وتسمح لمريض الفصام ليكون فاعلاً في بيئة داعمة.

II. الفصام Schizophrenia

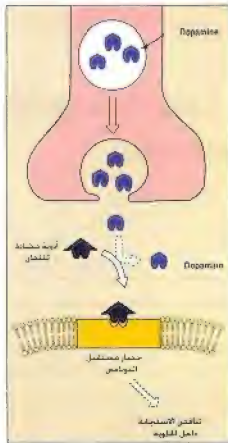
هو نمط خاص من الـذهان - اضطراب عقلي يتجسم عن خلل وظيفي موروث في الدماغ، يتميز بالتهومات والإهلاسات (غالباً من الشكل الصوتي)، والاضطرابات الفكرية والكلامية. إنه مشكلة شائعة، ويحدث بين حوالي 1% من الناس، ويصيب الأشخاص بمرحلة المراهقة المتأخرة أو في بدايات البلوغ. إنه مرض مزمن ويسبب المعجز للفصام مكون وراثي قوي وربما يعكس شذوذاً كيميائياً جيوياً أساسياً قد يكون اعتلالاً في وظيفة العصبونات الدوبامينية الحوفية المتوسطة أو القشرية المتوسطة.



الشكل 1.13

يلخص العوامل المضادة للذهان.

III. الأدوية المضادة للذهان



الشكل 2.13

الأفعال المحصرة للدوبامين للأدوية المضادة للذهان

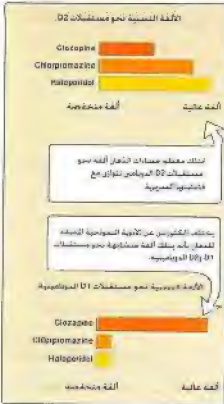
A. آلية الفعل

1. حصر فعالية مستقبل الدوبامين في الدماغ؛ جميع مضادات الذهان القديمة ومعظم الحديثة تحصر مستقبلات الدوبامين في الدماغ والمحيط (الشكل 2-13). تم التعرف على خمسة أنواع من مستقبلات الدوبامين: D1 و D2 و D3 و D4 و D5. تعمل الأدوية الحلقية وغالباً تثير العصبون، بينما D2 و D3 تثبط الأدينيل الحلقية أو تتواسط فتح قناة البوتاسيوم مؤدية إلى فرط استقطاب في العصبون. ترتبط مضادات الذهان مع هذه المستقبلات بدرجة مختلفة، ولكن النجاعة السريعة للأدوية التمددية ترتبط بشكل وثيق؛ بقدرتها التمييزية على حصر مستقبلات الدوبامين D2 في الجملة الحوفية المتوسطة في الدماغ. من جهة أخرى، يمتلك الدواء اللانمودجي كلورازيبين ألفة أعلى لمستقبلات D4 وألفة أقل لـ D2 مما يقترن ولو بشكل جزئي قدرتها القصيرة على إحداث تأثيرات جانبية خارج هرمية. (الشكل 3-13) يلخص الخصائص الارتباط، بالمستقبل لكل من كلورازيبين وكلوربيريدول) تتم معاكسة فعال مضادات الذهان بعوامل ترتفع تركيز الدوبامين المشبكي-على سنبل المشال ليفودوبا والامفيتامينات-أو يقلد الدوبامين على مستوى مواضع الارتباط بعد المشبكية- كالبروموكريبتين.

2. حصر فعالية مستقبل السيروتونين في الدماغ؛ يبدو أن معظم الأدوية اللانمودجية الأحدث تقوم بجزء من فعلها الفريد من خلال تثبيط مستقبلات السيروتونين (5-HT₁) وبشكل خاص مستقبلات 5-HT₂. لذلك يمتلك clozapine ألفة عالية نحو مستقبلات 5-HT₂، D1، D4، D5. والمستقبلات الموسكارينية وألفا الأدرينية، ولكنه أيضاً معاكس مستقبل D2. يحصر Risperidone مستقبلات 5-HT₂ أكثر من حصاره لمستقبلات D2، كما يفعل أولانزابين. إن Arripiprazole مضاد ذهان الانمودجي وهو مثقل جزئي لمستقبلات D2 و 5-HT₂ بالإضافة لحصاره لمستقبلات 5-HT₁. يحصر quetiapine مستقبلات D2 بقوة أكثر من مستقبلات 5-HT₂. ولكنه نسبياً ضعيف في حصر كلا المستقبلين، وإن قدرته المنخفضة لإحداث تأثيرات خارج هرمية قد تكون أيضاً متعلقة بالمدة القصيرة نسبياً التي يرتبط فيها بمستقبل D2.

B. الأفعال

يبدو أن الأفعال المضادة للذهان لهذه الأدوية تعكس حصاراً لمستقبلات الدوبامين و/أو السيروتونين. ولكن العديد من هذه الأدوية يحصر أيضاً المستقبلات الكolinية، والأدرينية، والهيستامينية (الشكل 4-13). ليس معروفًا الدور الذي تقوم به هذه التأثيرات في تخفيف الأعراض الذهانية، أما التأثيرات الجانبية غير المرغوبة لهذه العوامل فتعد ناتجة عن فعالها على تلك المستقبلات الأخرى.



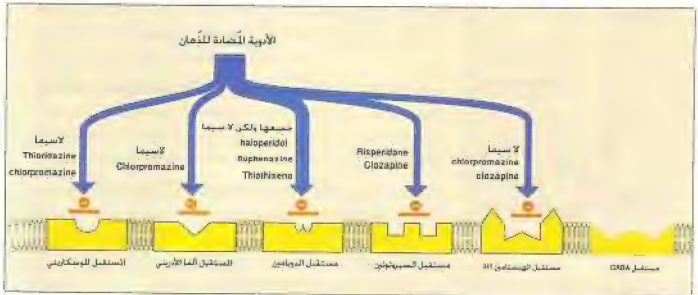
الشكل 4.13

الألفة النسبية للكوليراجين وكليبرومازين والهالوبيريدول نحو مستقبلات D2 الدوبامينية.

1. **الأفعال المضادة للذهان:** يمكن لجميع الأدوية المضادة للذهان أن تنقص الإهلاسات والتوهيمات المصاحبة للفصام (والتي تدعى الأعراض الإيجابية) بحصارها لمستقبلات الدوبامين في الجملة العوفية المتوسطة في الدماغ. أما الأعراض السلبية كتسرع الوجدان وغياب السرور (عدم الحصول على السرور من المنبهات السارة الطبيعية) واللامبالاة وضعف الانتباه وضعف الإدراك فلا تستجيب للمعالجة وخاصة بمضادات الذهان النموذجية، كثير من الأدوية الالانمودجية مثل Clozapine تلطف الأعراض السلبية إلى حد ما، تمتلك جميع الأدوية أيضاً تأثيراً مهدئاً وتقلص الحركات التيزيائية العنيفة. وخلافاً لمثبطات الجملة العنيفة المركزية كالباريتوراز فإن مضادات الذهان لا تثبط الوظيفة الفكرية عند المريض كثيراً، ويكون اللاتناسق الحركي (الهزج) أصغرياً. إن التأثيرات المضادة للذهان تحدث عادة بعد عدة أيام أو أسابيع مما يقترح كون التأثيرات العلاجية مرتبطة بتغيرات ثانوية في السيل القشرية المخططة.

2. **التأثيرات خارج الهرمية:** تسبب المعالجة المزمنة اضطرابات في التوتر dytonia (تقلص مستمر يؤدي إلى وضعيات مشوهة ملتصقة)، وأعراضاً شبيهة بباركسون، وتعملاً حركياً، وعمرة حركة أكل (حركات لاإرادية في اللسان والشفاه والحنق والجذع والأطراف). إن حصر مستقبلات الدوبامين في السيل المخطط-الأسود يسبب تلك الأعراض غير المرغوبة، ولكن حدوثها أقل مع مضادات الذهان الالانمودجية.

3. **التأثيرات المضادة للقيء:** باستثناء Risperidone و Clozapine، تمتلك معظم مضادات الذهان تأثيرات مضادة للإقياء عبر حصر مستقبلات D2 في منطقة المستقبلات الكيميائية في الزناد في البصلة (ص 329: مناقشة إلقاء). يلخص الشكل 5-13 الاستعمالات المضادة للإقياء لمضادات الذهان مع تطبيقات علاجية لأدوية أخرى مضادة للقيء. [لاحظ: مضادات الذهان الالانمودجية لا تستعمل كمضادات للإقياء].



الشكل 4.13

حصر الأدوية المضادة للذهان لمستقبلات الدوبامين والسيروتونين بالإضافة للأدرينية والكولينية والمستقبلات المرتبطة بالهيستامين، GABA = حمض غاما أمينوبوتيريك.



الشكل 5.13

التطبيق العلاجي للعوامل المضادة للإقواء

4. التأثيرات المضادة للموسكارين: بعض مضادات الذهان وخاصة Thioridazine.

وكلوربرومازين وكلوزابين وأولانزين لها تأثيرات مضادة للكولين، تتضمن تقيم الرؤية، جفاف الفم (ما عدا كلوزابين الذي يزيد اللعاب)، التخليب، وتثبيط العضلات الملساء المعدية المعوية والبيولية، مما يؤدي للإمساك والاحتباس البولي. هذه الخاصية المضادة للكولين قد تساعد في تخفيف خطر حدوث الأعراض خارج الهرمية مع هذه الأدوية.

5. تأثيرات أخرى: يسبب حصار مستقبلات ألفا الأدرينية هبوط ضغط انتصابي وخفة بالأسر. وتؤثر مضادات الذهان أيضاً على الآليات المنتظمة للحرارة وقد تسبب تغيرات في الحرارة (اختلاف حرارة الجسم مع البيئة). يؤدي حصار مستقبلات D2 الدوبامينية في النخامس إلى إطلاق البرولاكتين. إلا أن الأدوية اللانموزجية أقل رفعاً لمستويات البرولاكتين. يحدث الترتين بالأدوية التي تعتبر معاكسات قوية لمستقبلات H1 الهيستامينية، كلوربرومازين وكلوزابين. قد يحدث أيضاً اعتلال في الوشقة الجنسية بسبب العديد من الخصائص الرابطة للمستقبلات.

C. الاستعمالات العلاجية

1. معالجة القسام: تعد مضادات الذهان العلاج الناجح الوحيد للقسام. ولكن لا يستجيب جميع المرضى، ونادراً ما تتم استعادة السلوك الطبيعي تماماً. إن مضادات الذهان التقليدية أكثر فعالية في معالجة الأعراض الإيجابية للقسام (الوهامات، الإهلاسات، اضطراب التفكير، الهياج). أما العوامل الجديدة التي تحصر مستقبلات السيروتونين فتكون HT2A-5 فعالة لدى العديد من المرضى الذين لديهم مقاومة للعوامل التقليدية ولا سيما في معالجة الأعراض السلبية للقسام (الانسحاب، تسطح العواطف، تناقص المشاعر، ونقص القدرة على التواصل مع الناس). إلا أن مضادات الذهان غير التقليدية لا تحسن الأعراض السلبية للقسام بشكل ملائم أكثر من الأدوية الأقدم. (يحتفظ بالكلوزابين لمعالجة الأشخاص الذين لا يستجيبون على مضادات الذهان الأخرى، لأن استعماله يترافق مع اعتلالات دموية وتأثيرات ضارة شديدة أخرى).

2. الوشاة من الغثيان والإقياء الشديد: تقيد مضادات الذهان القديمة (وخاصة بروكلوربيرازين) في معالجة الغثيان المعرض دوائياً (ص 329). يجب معالجة الغثيان الناجم عن الحركة بالمركنات ومضادات الهيستامين ومضادات الكولين بدلاً من مضادات الذهان القوية. (يعد Scopolamine الدواء المختار لمعالجة داء الحركة).

3. استعمالات أخرى: يمكن أن نستعمل مضادات الذهان كمهدئات لتدبير الهياج والسلوك المزعج الناجم عن اضطرابات أخرى، كما تستعمل بالمشاركة مع المسكنات المخدرة لمعالجة الألم المزمن مع التلقي الشديد. يستعمل الكلوربرومازين لمعالجة التواء العنق. يعد البروميتازين مضاداً للذهان سيئاً، ولكنه يستعمل في معالجة الحكة بسبب خصائصه المضادة للهيستامين. يستعمل اليميوزيد بشكل أساسي لمعالجة الحركات Tics الحركية والصوتية في اضطراب Tourette، الذي يعلى فيه أيضاً ريسبيريدون وهالوبيريدول. رخص الريسبيريدون أيضاً لتدبير السلوك المزعج والهياج الناجم عن التوحد.

D. الامتنصاص والاستقلاب

تتعرض مضادات الذهان بعد الإعطاء الفموي لامتصاص متغير لا يتأثر بالطعام (ما عدا زيبازيدون وباليبيريدون حيث يزداد امتصاصهما مع الطعام). تميز هذه العوامل بسهولة إلى الدماغ، وتأخذ حجم توزيع كبيراً، وترتبط ببروتينات البلازما جيداً، وتستقلب إلى مواد مختلفة بواسطة جمل السيوكروم P450 في الكبد، ولا سيما CYP2D6 و CYP1A2 و CYP3D4. بعض المستقلبات تكون فعالة؛ Fluphenazine و Haloperidol Decanoate و Risperidone microspheres هي مستحضرات من مضادات الذهان بطيئة الإطلاق (لغاية 4-6 أسابيع) تعطي حقناً عميقة في العضلات الليفية. تستعمل هذه الأدوية غالباً لمعالجة مرضى العيادات الخارجية والأشخاص غير المطاوعين للأدوية الفموية، ولكن قد تبقى الأعراض خارج الهرمية ولكن احتمال حدوثها أقل مع هذه المستحضرات مزمنة التأثير بالمقارنة مع الأدوية نفسها بالشكل الفموي. تسبب مضادات الذهان بعض التحمل، ولكن حدوث الاعتماد الفيزيائي بها قليل.

E. التأثيرات الضائرة

يمكن أن تحدث التأثيرات الضائرة للأدوية المضادة للذهان عند كل المرضى وتبلغ درجة حادة عند 50% منهم (الشكل 6-13). إن المنسب العلاجي للأدوية المضادة للذهان عال على الرغم من التأثيرات الضائرة الكثيرة التي تسببها.

1. التأثيرات الجانبية خارج الهرمية، تتوازن التأثيرات المثبطة للعصبونات الدوبامينية مع الأفعال الاستثارية للعصبونات الكولينية في الحالة الطبيعية في الجسم المخطط، إن حصار المستقبلات الدوبامينية يغير هذا التوازن مسبباً فرطاً نسبياً في التأثير الكولينيني، فينتج عنه تأثيرات حركية خارج هرمية. يعتمد الاختطار الأعظمي لظهور اضطرابات الحركة على الزمن والجراحة، حيث يحدث خلل التوتر خلال بضعة أيام من المداخلة ويتبع بتعذر الجلوس (عدم القدرة على البقاء جالساً نتيجة تملل حركي) خلال أيام إلى أسابيع. تحدث أعراض باركنسونية كبطء الحركة والصلل والرعاش خلال أسابيع إلى أشهر من بدء المداخلة. يحدث عسر الحركة الأجل بعد أشهر إلى سنوات من المداخلة وقد يكون غير عكوس.

2. تأثيرات الأدوية المضادة للكولين: إذا تم حصار النشاش الكولينيني أيضاً يستعاد عندئذ توازن جديد قريب من الطبيعي، وتكون التأثيرات خارج المسيل الهرمي أصغر، يمكن تحقيق ذلك بإعطاء مضاد للكولين مثل البنزتروپين Benztropine. تكون المساومة العلاجية على الشكل التالي: تأثيرات خارج هرمية أقل في مقابل التأثيرات الجانبية لحصار المستقبل الموسكاريني. [لاحظ: أحياناً تستمر الأفعال الشبيهة ببدء باركنسون على الرغم من الأدوية المضادة للكولين]. إن هذه الأدوية التي تمتلك فعالية مضادة للكولين قوية مثل Thioridazine تسبب قليلاً من الاضطرابات خارج الهرمية لأن التشابك الكولينيني يكون مخمداً بقوة، هذا يخالف الهالوبيريدول والفلوپينازين اللذين يمتلكان فعالية مضادة للكولين منخفضة ويسببان تأثيرات خارج هرمية أكثر بسبب تفضيلهما لحصر النقل الدوباميني بدون حصر الفعالية الكولينية.

3. مضادات الذهان الألامودجية لوزابين وريسبيريدون، Clozapine and Risperidone هذه الأدوية أقل إحداثاً للأعراض خارج الهرمية وعسر الحركة الأجلة الذي يعزى إلى إحصارهما لمستقبلات 5-HT_{2A}. تتفوق هذه الأدوية على الهالوبيريدول



زغاض



حبوبه ضغط تنصابي



إسكاف



احتماس بومبي



تحليل



خلل وتقيبي جنسي

الشكل 6.13

التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة عند الأشخاص المعالجين بالأدوية المضادة للذهان

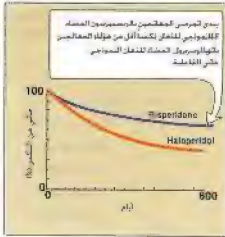
والكلوروبرومازين في معالجة أعراض النصام ولا سيما السلبية منها، يجب أن يدخل الريسبيريدون في الخط الأول للأدوية المضادة للذهان، بينما يجب الاحتفاظ بالكلوزابين للمصابين بالنصام الشديد الممتد على المعالجة التقليدية، يمكن أن يسبب الكلوزابين تقييماً للثقي العظم واختلاجات وتأثيرات جانبية قلبية وعائية، وأن خطر حدوث فقد الحثيات الشديد يتطلب المراقبة المتكررة لعدد الكريات البيضاء، يسبب Paliperidone وهو المستقلب الفعال الرئيسي للريسبيريدون تشاملاً مماثلاً لنشاط الدواء الأصل، تملك الأدوية الأخرى (olanzapine و quetiapine و ziprasidone و aripiprazole) فعالية مثبتة في معالجة الأعراض الذهانية ولكن فعاليتها لا تعتبر أفضل ملائمة لمضادات الذهان القلبية، إلا أن الحدوث المنخفض للتأثيرات خارج الهرمية أعطى هذه الأدوية الحديثة أفضلية على الأدوية الأقدم في معالجة النصام.

2. **عسر الحركة الأجل:** قد يتجهم هذا الاضطراب الحركي عن المعالجة المتعددة بمضادات الذهان. حيث يصاب المرضى بحركات لاإرادية تتضمن حركات فكية جانبية وحركات التقاط لسانية (tongue-catching)، قد تتفاقم الأعراض أو قد تختفي بعد ثلاثة أشهر من التوقف عن مضادات الذهان، ولكن قد يكون عسر الحركة غير مكسوس عند بعض الأشخاص ويستمر بعد إيقاف المعالجة، يقترح أن يكون عسر الحركة الأجل ناجماً عن ازدياد عدد مستقبلات الدوبامين التي يتم تزيكها كاستجابة معاوضة لنقص مديد لمستقبلات الدوبامين، مما يجعل المصابين مشرط الحساسية لأفعال الدوبامين ويسمى للوارد الدوباميني إلى هذه البنى بأن يتفوق على الوارد الكولييني، مما يسبب حركة مشرطة عند المريض.

3. **هتلازمة مضادات الذهان الخبيثة:** ارتكاس مهيت نحو الأدوية المضادة للذهان تتميز بالصل العضلي، الغنى، تأثر الحالة العقلية والقلب، وعدم ثبات الصفقة الدوسمي، وميوغلوبينيميا (Myoglobinemia) من الضروري إقناض مضاد الذهان وإعطاء معالجة داعمة، وقد يفيد إعطاء Dantrolene أو Bromocriptine.

4. **تأثيرات أخرى:** يحدث النعاس نتيجة تثبيد CNS والتأثيرات المضادة للهستامين، عادة خلال الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة، قد يحدث التخبط أحياناً، تسبب مضادات الذهان ذات التشابه المعاكس للنوسكازين جفاف فم، احتباساً بولياً، إمساكاً، وفقدان المطابقة، الأدوية الأخرى قد تحصر مستقبلات ألفا الأدرينية فتسبب انخفاضاً في الضغط وهبوط ضغط التنصاي، إن مضادات الذهان تثبط الوطاء فتؤثر على التنظيم الحراري وتسبب انقلاع العيص وثر اللين والتثري والمتم والعنائة، يعد كسب الوزن الشديد غالباً سبباً لعدم المطاوعة، يوصى أيضاً بمراقبة مستويات السكر والشحوم عند من يتناولون مضادات الذهان بسبب قدرة الأدوية اللانموزجية على زيادة هذه المواد واحتمال تفاقم داء سكري أو فرط شحوم الدم موجودين مسبقاً.

5. **التحذيرات ومضادات الاستطباب:** إن الهياج الحاد المشارك لسحب الكحول أو الأدوية الأخرى قد يتفاقم بمضادات الذهان، إن تحقيق استقرار المريض بفركن بسيط كالنيزوديبازين هو المعالجة المفضلة، جميع مضادات الذهان قد تخضع عبة الاختلاجات، فيمنع استعمال الكلوزابين والكلوروبرومازين في الاضطرابات الاختلاجية، لأن هذه الأدوية، ولذلك، يمكن لمضادات الذهان أن تفاقم الصرع



الشكل 7.13

معدل التكرار عند اللّصّامين بعد المعالجة
الصّائفة بالبرسيميدون أو الهالوبيريدول

الموجود نسبياً، فحجب استعمالها يحذر عند مرضى الصرع، إن الوقوع العالي لفقد المحييات Agranulocytosis بالكلوزابين قد يحدد من استعماله عند المرضى الذين لديهم مقاومة للأدوية الأخرى، جميع مضادات الالتهاب اللائمة تزداد احتمال الوفاة عند المرضى المصابين بالذهان واضطرابات سلوكية متعلقة بالغة.

F. مداومة المعالجة Maintenance Therapy

يجب إعطاء المرضى الذين يصابون بتوحيثين ذهائيتين أو أكثر ضمن الفصام علاج صيانة لخمس سنوات على الأقل، ويفضل بعض الخبراء معالجة غير محدودة. الجرعات المنخفضة من مضادات الالتهاب أقل فعالية من المعالجة الصائفة بجرعات أعلى في الوقاية من التكرار (الشكل 7-13).

الشكل 8-13 يلخص الاستعمالات العلاجية لبعض مضادات الالتهاب.

اسم الدواء	ملاحظات علاجية
Fluphenazine	مداومة كشكل مدني بطي الاطلاق
Thioridazine	معايير مستقيمة في مدي
Haloperidol	فعالية سريعة أو كوابنة قليلة، مداومة كشكل مدني بطي الاطلاق، احتمال الحثارات خارج الهرمية
Aripiprazole	احتمال انخفاض في التاثيرات خارج الهرمية، يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
Clozapine	تأثيرات خارج هرمية قليلة، يوصى بفحص محيط عند 1-2، كمنع من اختلال الكبد، يجب ان يكون تحت المراقبة
Olanzapine	احتمال انخفاض في التاثيرات خارج الهرمية، كمنع من يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
Quetiapine	احتمال انخفاض في التاثيرات خارج الهرمية، كمنع من يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
Risperidone	احتمال انخفاض في التاثيرات خارج الهرمية، كمنع من يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
Ziprasidone	احتمال انخفاض في التاثيرات خارج الهرمية، كمنع من يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب



التأثيرات الباركنسونية
الشائعة على نحو شائع
بعضات الالتهاب اللائمة



كمنع التكرار يحدث على
نحو نتائج معصاة الالتهاب
اللائمة

الشكل 8.13

يلخص الأدوية المضادة للذهان

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.13 شُخص حديثاً لمراهق ذكر أنه مصاب بالفصام، أي من العوامل المضادة للذهان التالية قد تخفف التلامبالاة والوجدان المسطح؟

- A. Chlorpromazine
- B. Fluphenazine
- C. Haloperidol
- D. Risperidone
- E. Thioridazine

2.12 أي من مضادات الذهان التالية تبدي فعلاً مجزئياً مستحيل

- الدوبامين D2؟
- A. Aripiprazole
- B. Clozapine
- C. Haloperidol
- D. Risperidone
- E. Thioridazine

الجواب : D. الريفيرسدون مضاد الذهان الوحيد من هذه القائمة يمتلك بعض الفائدة في تحسين الأعراض السلبية للفصام، تمتلك جميع العوامل إمكانية إتصاص الهلاوس والموسمات الفكرية.

الجواب : A. يؤثر Aripiprazole كمقلد جزئي لمستقبلات D2 الدوبامينية، نظرياً، يعزز الدواء الفعل على هذه المستقبلات عندما يكون هناك انخفاض في تركيز الدوبامين، وسيتمتع أفعال التراكيز العالية للدوبامين جميع الأدوية الأخرى هي فقط معاكسات لمستقبلات D2. أما الهالوبيريدول فله فعالية خاصة.

الجواب : A. يعاني المريض من أعراض خارج هرمية ناجمة عن Pimozide. وبعد اليزتروبين فعلاً كمعاكس للمسكارين في إنقاص الأعراض لا تمتلك الأدوية الباقية أي تأثير. أما الموكسوكسولامين فإنه قد يزيد الأعراض

3.13 مريض عمره 21 عاماً بدأ باستعمال Pimozide حديثاً لمعالجة اضطراب Tourette. أحضر إلى عيادة الإسعاف من قبل والديه، ووصف بأنه يعاني من عَرَات مختلفة عمّا قيل، كتقلصات مديدة في العضلات الوجهية. وعند فحصه كان يعاني من تشنج ظهري (تشنج الجسم وانحنائه إلى الأمام وارتكازه على الرأس والكاحلين فقط، وهو تأثير خارج هرمي)، أي من الأدوية التالية تنفع في إنقاص هذه الأعراض؟

- A. Benztropine
- B. Bromocriptine
- C. Lithium
- D. Prochlorperazine
- E. Risperidone

الجواب : B. يمتلك الكلوربرومازين فعالية مركبة هامة بالإضافة لخصائصه المضادة للفصام، وتتن بين الأدوية المتوفرة بعدد هو الدواء الأكثر احتصاصاً لتلطيف الشكايات الرئيسية للمرضى بما فيها الأرق.

4.13 امرأة عمرها 28 عاماً لديها اضطراب وجداني فصامي وصعوبة في النوم، أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر نفعاً؟

- A. Aripiprazole
- B. Chlorpromazine
- C. Haloperidol
- D. Risperidone
- E. Ziprasidone

يعد التدبير العلاجي للألم أحد أعظم التحديات الطب السريري. يعرف الألم بأنه إحساس غير سار، قد يكون حاداً أو مزمنًا، يحدث فيه تتالي عمليات كيميائية عصبية معقدة في الجهازين العصبيين المركزي والمحيطي. إن الألم شخصاني Subjective، ويجب على الطبيب أن يعتمد على إدراك ووصف المريض لألمه، إن تخفيف الألم يعتمد على نمطه، فحسب العديد من الحالات مثل الصداع أو الألم المفصلي المعتدل تكون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs، الفصل 42) فعالة. يستجيب الألم العصبي المنشأ بشكل مفضل على مضادات الصرع (مثلًا pregabalin، ص 179)، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (مثل Amitriptyline، ص 146) أو منبهات استرداد السيروتونين/النورإبينفرين (مثل Duloxetine، ص 144) أكثر من استجابته على NSAIDs أو الأفيونات، إلا أن الأفيونات تعد عادة الأدوية المختارة في تدبير الألم الشديد أو المزمن. الأفيونات هي مواد طبيعية أو تركيبية تسبب تأثيرات شبيهة بالمورفين. لاحظ أن مصطلح (أفيوني) Opiate يحتفظ به للأدوية، كالморفين والكوديين، التي يحصل عليها من نبات القشخاش الأفيوني (Opium Poppy)، تعمل جميع الأدوية في هذا الصنف على المستقبلات الأفيونية في CNS فتسبب تأثيرات محاكية لفعل النواقل العصبية البيبتيدية داخلية المنشأ (مثل الإندورفينات، الإنكيفالينات، والداينورفينات)، على الرغم من أن الأفيونات تمتلك مجالاً واسعاً من التأثيرات فإن استعمالها الأول هو من أجل تخفيف الألم الشديد والقلق المصاحب له، سواء كان الألم ناجماً عن الجراحة أو الأذية أو المرض، كالسرطان. إلا أن توافرها الواسع الانتشار أدى إلى إساءة استعمال الأفيونات ذات الخصائص المشبعة Euphoric، لاحظ، نادراً ما يسبب الاعتماد مشكلة عند المرضى المعالجين بهذه الأدوية من أجل الألم الخفيف، كما في السرطان والألم الحاد وفي مرضى المراحل الانتهاجية. إن المعاكسات التي يمكنها معاكسة الأفعال الأفيونية هامة جداً من الناحية السريرية حيث تستعمل في حالات فرط الجرعة، يلخص الشكل 1-14 المقلدات الأفيونية ومعاكساتها التي يناقشها هذا الفصل.

١١. المستقبلات الأفيونية

تدخل الأفيونات على نحو فراغي Stereospecifically مع المستقبلات الميزوبتيية في أغشية خلايا محددة في الجذلة العصبية المركزية، أو في النهايات العصبية في المحيط، وفي خلايا السبيل الهضمي ومناطق تشريحية أخرى. التأثيرات الرئيسية للأفيونات تتواسطها ثلاث عائلات من المستقبلات: ميو (μ)، كاي (κ)، ودلتا (δ). إن الخصائص الممكنة للأفيونات تتم عبر مستقبلات ميو (μ)، وكذلك المستقبلات كاي (κ) المتواجدة

المسكنات والمعاكسات الأفيونية

مقلدات قوية

- Alfentanil
- Fentanyl
- Iluxon
- Meprobene
- Moradene
- Morphine
- Oxycodone
- Rufiprivanol
- Sufentanil

المقلدات المعتدلة للفعالية

- Codine
- Propoxyphene

المقلدات المزدوجة والمعاكسات للقلدات الأفيونية

- Buprenorphine
- Buprenorphine
- Naltrexone
- Pentazocine

المعاكسات

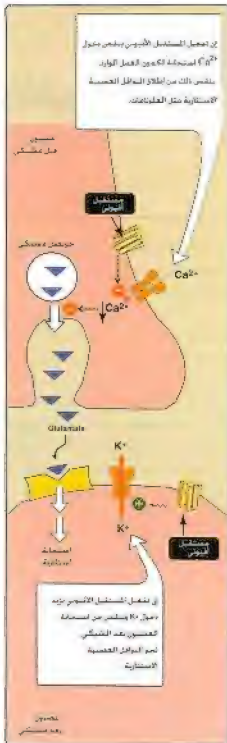
- Naloxone
- Naltrexone
- Naltrexone

مسكنات لينة

- Tramadol

الشكل 1.14

ملخص للمسكنات الأفيونية ومعاكساتها.



في القرن الظهري للنخاع شامخ أيضاً. مثلاً Butorphanol و Nalbuphine تعزى تأثيراتها المسكنة بشكل أساسي إلى تفعيل مستقبلات K كابا. تتداخل الإنكفاليينات بشكل أكثر انتقائية مع مستقبلات δ ولنا δ في المحيط. تعد المستقبلات الأفيونية الثلاثة أعضاء في عائلة المستقبل المقترن مع البروتين G وتثبط الأدينيل سيكلاز. تتشارك أيضاً مع القنوات الشارعية فتزيد من تدفق أيونات البوتاسيوم بعد المثبك (فرط الاستقطاب) أو تنقص تدفق أيونات الكالسيوم قبل المثبك فتعيق إطلاق الناقل العصبي.

A. توزع المستقبلات

تتواجد المستقبلات الأفيونية عالية الكثافة المعروفة بمشاركتها في تكامل المعلومات حول الألم في خمس ياحات عامة في الجملة العصبية المركزية. كما وجدت تلك المستقبلات الأفيونية أيضاً في الألياف العصبية المحيطية وفي نهاياتها وفي الخلايا المناعية. [لاحظ: ثمة تراكب مهم بين الأنماط المستقبلية في هذه الياحات المختلفة].

1. جذع الدماغ؛ تؤثر المستقبلات الأفيونية في التنفس، السعال، الغثان والإقياء، ضغط الدم، قطر الحذقة، وضبط إفرازات المعدة.
2. المواد الأسي؛ تتوسط هذه الياحة الألم العميق ضعيف التوضع ويتأثر انفعالياً.
3. الحبل الشوكي؛ إن المستقبلات في المادة الهلامية Substantia Gelatinosa تشارك في استقبال وتكامل المعلومات الحسية الواردة فتقوّن التنبهات الألمية الواردة.
4. الوطاء؛ تؤثر المستقبلات هنا على الإفراز العصبي الغدي.

5. الجملة الحوفية (المليبية)؛ تتوضع المستقبلات الأفيونية بالتركيز أعظم في الجملة الحوفية في اللوزة. غالباً لا تمتلك هذه المستقبلات فعلاً مسكناً، ولكنها قد تؤثر على السلوك الانفعالي.

6. المحيط؛ ترتبط الأفيونات أيضاً مع الألياف العصبية الحسية المحيطة ومع نهاياتها. وكما في CNS فإنها تثبط إطلاق الاستشارة المعتمد على أيونات الكالسيوم، وإطلاق المواد الطليعية الانتهائية (مثل المادة P) من هذه النهايات العصبية.

7. الخلايا المناعية؛ وجدت مواضع ارتباط أفيونية أيضاً في الخلايا المناعية. لم يحدد دور هذه المستقبلات في الشعور بالألم Nociception (= الاستجابة أو الحساسية نحو المنبهات الألمية).

III. المقلدات الأفيونية القوية

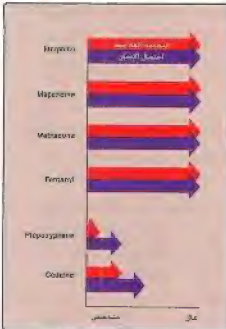
المورفين هو المسكن الرئيس المتواجد في الأفيون الخام، وهو النموذج الأصلي للمقلد المصنوي. يوجد الكوديين كإفيون خام بتركيز أخفض وفاعلية متأصلة أقل. لهذه الأدوية ألفة عالية لمستقبلات μ (لا) وتختلف ألفتها نحو مستقبلات δ (د) وكابا (κ).

A. المورفين Morphine

1. آلية الفعل؛ يمارس المورفين تأثيراته الرئيسية بتداخله مع المستقبلات الأفيونية في الجملة العصبية وفي بنى تشريحية أخرى مثل المسيل المعدي والمثانة. تسبب

الشكل 2.14

آلية فعل مقلدات المستقبل الأفيوني μ في الحبل الشوكي.



الشكل 3.14

مقارنة بين النجاعة العظمى واحتمال حدوث الإدمان/ المعاقرة عند المسكنات الحرة شائعة الاستعمال.

الأفيونات فرط استقطاب الخلايا العصبية، وتثبيط الإطلاق العنصري، وتثبيط قبل مشبكي لتحرير الناقل. يؤثر المورفين على مستقبلات كاي A في الصفيحتين I و II من القرن الخلفي للحبل الشوكي، ويتنقص من إطلاق المادة P التي تعدل إدراك الألم في الحبل الشوكي. يبدو أيضاً أن المورفين يثبط تحرير العديد من النواقل الاستثنائية من النهايات العصبية الحاملة للمنبهات الألمية.

2. الأفعال

a. التسكين: المورفين يسكن الألم (يفرج الألم بدون فقدان للوعي). تفرج الأفيونات الألم من خلال رفع عتبة الألم في مستوى الحبل الشوكي، والأهم من ذلك من خلال تعديل الإدراك الدماغى للألم. المرضى المعالجين بالمورفين يبقون مدركين لوجود الألم ولكن الإحساس به ليس مزعجاً. إلا أنه عندما يعطى لشخص ليس لديه ألم فإنه تأثيراته قد تكون مزعجة وقد تسبب غثاًناً وأقياء. يبدى الشكل 3-14 النجاعة التسكينية العظمى واحتمال الإدمان للملقحات الأفيونية القوية.

b. الشفق Euphoria، يسبب المورفين إحساساً قوياً من القناعة Contentment وراحة والسعادة، ولعل السبب هو تثبيط السقيفة البطينية Ventral Tegmentum.

c. التنفس: يثبط المورفين التنفس عبر إنقاص حساسية عصبونات مركز التنفس لثاني أكسيد الكربون CO₂. يحدث هذا بالجرعات الاعتيادية للمورفين ويشد كلما زادت الجرعة إلى أن يتوقف التنفس. التثبيط التنفسي هو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في حالات فرط الجرعة الأفيونية الحادة.

d. تثبيط منعكس السعال: يمتلك كل من المورفين والكودين خصائص مضادة للسعال. عموماً، لا يرتبط تثبيط السعال بشكل وثيق بالخصائص التسكينية والخصائص المثبطة للتنفس، يبدو أن المستقبلات المشاركة في الفعل المضاد لسعال مختلفة عن تلك التي تسبب التسكين.

e. تضيق الحدقة: تنجم الحدقة الدبوسية المميزة لاستعمال المورفين عن تثبيط مستقبلات ميو (μ) وكاي A (κ). يثب المورفين نواة Edinger-Westphal للعصب الحرك العيني والتي تعزز التثبيع اللاودي في العين (الشكل 4-14). يحدث تحمل قليل لهذا التأثير، وإن جميع الأشخاص الذين يعاقرون المورفين لديهم حدقات دبوسية. [لاحظ: هذا مهم من الناحية التشخيصية، لأن هناك أسباب أخرى للسياط والتثبيط التنفسي قد توسع الحدقة].

f. الإقياء: يثب المورفين بشكل مباشر منطقة الزناد للمستقبلات الكيميائية في الباحة الخلفية area postrema فيحدث الإقياء.

g. السبيل العدي للوعي: المورفين يخفف الإسهال ويثب في الزحار بآثاره الحركية وزيادته توتر العضلات الملساء الدائرية المعوية. يزيد المورفين أيضاً من توتر العضلة الشرجية. إجمالاً، يسبب المورفين الإمساك، وقد يتطور تحمل قليل لذلك. قد يزيد المورفين ضغط السبيل الصفراوي نتيجة تقلص الحرارة الصفراوية وتقبض العضلة الصفراوية.



الشكل 4.14

المورفين يعزز التثبيع اللاودي للغبن مؤدياً لتشكل الحدقة الدبوسية.

h. **الحكة الغليبية الوعائية**: لا يملك المورفين تأثيرات رئيسية على ضغط الدم أو سرعة القلب، إلا بالجرعات العالية حيث يحدث هبوط ضغط وبطء قلب، ولكونه يثبط التنفس ويحبس ثاني أكسيد الكربون فإنه يوسع الأوعية الدماغية ويزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي، ولذلك يمنع استعماله عند المصابين بأذية دماغية شديدة.

i. **إطلاق الهيستامين**: المورفين يسبب تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة، مسبباً الحسري والتعرق والتوسع الوعائي، يجب أن لا يعطى المورفين لمرضى الربو لأنه قد يسبب تضيقاً قصبياً.

j. **الأفعال الهرمونية**: يثبط المورفين إطلاق الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH، والهرمون المطلق للموجهة القشرية الكظرية CRH، وينقص تركيز الهرمون الملوتن LH والهرمون الجريبى FSH و AGTH -بيتا- إندورفين، وتنقص مستويات التستوستيرون والكورتيزول، يزيد المورفين من تحرير هرمون النمو ويحسن من إفراز البرولاكتين، ويزيد إفراز الهرمون المضاد للإدراد فيؤدي إلى احتباس بولي. [قد يثبط المورفين المنعكس الإفراغي للمثانة، لذلك فقد يتطلب الأمر قسطرة].

3. الاستعمالات العلاجية،

a. في التسكين، على الرغم من الأبحاث المكثفة، فإن بضع أدوية أخرى قد تم تطويرها وينتس الفعلية التسكينية للمورفين، الأفيونات تحرض على النوم، فعندما يوجد الألم في الظروف السريرية ويكون النوم ضرورياً، فقد تستعمل الأفيونات لدعم الخصائص المنومة للبنزوديازيبينات، مثل تيمازيبام. [لاحظ: إن الأدوية المركبة -المنومة ليست مسكنة عادة، وقد ينقص تأثيرها المركب في حضور الألم].

b. **معالجة الإسهال**: ينقص المورفين حركية الأمعاء ويزيد توتر العضلات الدائرية المساء [لاحظ أن هذا قد يسبب إمساكاً].

c. **تخفيف السعال**: المورفين يثبط منعكس السعال، ولكن يستخدم لهذه الغاية بشكل واسع الكوديين والديكستروميثورفان، يمتلك الكوديين فعلاً مضاداً للسعال أقوى من فعل المورفين.

d. **معالجة وذمة الرئة الحادة**: يفيد المورفين بالطريق الوريدي بشكل كبير في تخفيف الزلة التنفسية الناجمة عن الوذمة الرئوية المرافقة نقصور البطين الأيسر. وذلك ربما بسبب تأثيره الموسع الوعائي.

4. الحرائك الدوائية

a. **الإعطاء**: إن امتصاص المورفين من السبيل المعدي المعوي بطيء وغير ثابت، أما الكوديين فهو جيد الامتصاص عند إعطائه فمويًا. يخضع المورفين لاستقلاب هام بالسرور الأولي في الكبد، وكذلك فإن للحقن العضلي أو الوريدي أو تحت الجلد استجابة أكثر موقوتية. وعندما يستعمل المورفين عن طريق الفم فإنه غالباً ما يعطى على شكل مستحضر ذي إطلاق مديد ليعطي تركيز بلازمة أكثر ثباتاً. [في حالات الألم المزمن المصاحب للأورام فإنه من الشائع في الممارسة استعمال أقراص فموية مديدة الإطلاق أو مضغلات يتحكم بها المريض فتسمع



الشكل 5.14

مضخة المورفين مزروعة.

له بالسيطرة على الألم، الشكل 14-5. يُنم تناول الأفيونات لغايات غير طبية باستنشاق المسحوق أو دخان الأفيون الخام المحترق الذي يسبب بدءاً سريعاً لتأثير الدواء.

د. التوزع: يدخل المورفين بسرعة إلى جميع أنسجة الجسم بما فيها أجنة الأمهات الحوامل، لذلك يجب عدم استعمالها للتسكين خلال المخاض. يبدي الرضع المولودون من أمهات مدمنات اعتماداً فيزيائياً على الأفيونات بالإضافة إلى أعراض السحب إذا لم يتم إعطائهم الأفيونات. يعبر جزء صغير فقط من المورفين الحائل الدموي الدماغ. وهو أقل الأفيونات الشائعة ذوباناً بالدهن. أما الأفيونات الأكثر ذوباناً بالدهن كالفينتايل Methadone و Fentanyl والهيروين فتتغذ بسهولة إلى الدماغ.

ج. المصير: يقترون المورفين في الكبد مع حمض الغلوكورونوي. يعد المورفين-6-غلوكورونيد مسكناً قوياً جداً، بينما المركب المقترن بالموضع 8 أقل فعالية بكثير. تفرح المركبات المقترنة في البول بشكل أساسي، وتظهر كميات قليلة من الصفراء. تتراوح مدة فعل المورفين 4-6 ساعات عند إعطائه جهازياً للأشخاص غير المدمنين، ولكن مدة الفعل أطول بشكل واضح إذا حقن فوق الجافية بسبب النيوماجية المنخفضة في الدمع مما يمنع من عود التوزع إلى خارج الحيز فوق الجافية. [لاحظ: قد يؤثر عمر المريض على الاستجابة نحو المورفين، فالمرضى المسنين هم أكثر حساسية لتأثير المسكن للدواء ربما بسبب نقص استقلابه لديهم أو بسبب عوامل أخرى كتقصص كتلة الجسم أو نقص وظيفة الكلى، ولذلك يجب أن يعطوا جرعات منخفضة، كما يجب عدم إعطاء المورفين للولدان لأن لديهم سعة اقتران منخفضة].

5. التأثيرات الضائرة: التسبب الحاد بالأفيون يسبب تنبيطاً شديداً للتنفس وقد تحدث الوفاة، بسبب الدواء توقف التبادل التنفسي عند المصابين بانتفاخ الرئة أو القلب الرئوي، [إذا استعمل عند مثل هؤلاء الأشخاص فيجب مراقبة التنفس بحذر]. تتضمن التأثيرات الأخرى الإقياء وشعوراً من عدم الارتياح وتأثيرات خافضة للضغط معرّنة بالأرج (الشكل 14-6). إن ارتفاع الضغط داخل القحف ولا سيما في أذيات الرأس قد يكون خطيراً. يزيد المورفين من الإقياء الدماغية والشوكي. وقد يسبب عند مرضى الضخامة الوخمية المنقمة احتباساً بولياً حاداً، قد يعاني المصابون بقصور كلكري أو وذمة مخاطمية من التأثيرات المديدة والزائدة للأفيونات، يجب أن يستعمل المورفين بحذر عند المصابين بالرئو أو انقصور الكبد.

6. التحمل والاعتماد الفيزيائي: يسبب الاستعمال المتكرر للمورفين تحملاً للتنبيط التنفسي وتأثيراته المسكنة والمشفقة والركنة، ولكن التحمل لا يحدث في التأثير المضيق للحدقة والتأثير المسبب للإمساك. يحدث الاعتماد الفيزيائي والتفسي بسهولة على المورفين وبعض مقلداته الأخرى (راجع الشكل 14-3). بسبب السحب سلسلة من الاستجابات الذاتية والحركية والتفسي التي تضعف الشخص وتسبب أعراضاً خطيرة وغالباً غير قابلة للتحمل. ولكن من النادر جداً أن تكون هذه التأثيرات عميقة حتى تسبب الموت، [عادة ما تتم إزالة سمية الهيرويين والمورفين

عند الأشخاص المعتمدين عليهما بالإعطاء الفموي للميثادون Methadone أو buprenorphine (انظر لاحقاً) أو clonidine.

7. **التأثيرات (التداخلات) الدوائية:** تنعز تأثيرات المورفين المثبطة بالفينوثيازينات، ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (الشكل 14-7)، تعزز الجرعات المنخفضة من Amphetamine على نحو غير واضح التمكن كما يفعل هيدروكسيزين ذلك.

B. الميبيريدين Meperidine

هو أفيون تركيبى ليس له علاقة بتبوية بالمورفين، ويستعمل من أجل الألم الحاد.

1. **الآلية الفعل:** يرتبط الميبيريدين بمستقبلات الأفيونية ولا سيما مستقبلات ميول، ولكنه يرتبط أيضاً بمستقبلات كابا K.

2. **الأفعال:** يسبب الميبيريدين تثبيطاً تنفسياً مماثلاً لفعل المورفين، ولكنه لا يملك تأثيراً قليلاً وعائياً هاماً عند إعطائه فمويًا. يسبب إعطائه الوريدي نقصاً في المقاومة الوعائية المحيطية وزيادة في جريان الدم المحيطي. وقد يسبب زيادة في سرعة القلب. وكما يفعل المورفين، يوسع الميبيريدين الأوعية الدماغية، ويزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي، ويقيض العضلات الملساء (يشكل أقل من تأثير المورفين). لا يسبب الميبيريدين حذقة ديوسية بل يسبب توسعاً حذقياً يسبب فعلة الشبيهة بالأتروبين.

3. **الاستعمالات العلاجية:** يقدم الميبيريدين التمسكين لأي نوع من الألم الشديد، وخلاًفاً للمورفين فإنه غير مفيد سريريا في معالجة الإسهال أو السعال. ويسبب زيادة في الاحتباس البولي أقل مما يسببه المورفين. كما أنه أقل تأثيراً من المورفين على العضلات الملساء. وهو الأفيون المستعمل بشكل شائع في التوليد (راجع ما سيأتي).

4. **الحرائك الدوائية:** يمتص الميبيريدين بشكل جيد من السبيل الهضمي، ويفيد عندما يتطلب الأمر مسكناً قوياً يعطى عبر الفم، ولكنه غالباً ما يعطى حقناً عضلياً. له مدة فعل من 2-4 ساعات، وهي أقصر من مدة فعل المورفين (الشكل 14-8). يتعرض الميبيريدين في الكبد لتفاعل نزع الميثيل N فيشكل نورميبيريدين ويصاحبه في البول. لاحظ، بسبب قصر مدة فعل الميبيريدين واختلاف سبيل استقلابه فإنه يفضل على المورفين في التمسكين أثناء المخاض.

5. **التأثيرات الضائرة:** يمكن للجرعات الكبيرة أو المتكررة من الميبيريدين أن تسبب قلقاً ووعاشاً ونفضات عضلية، وتنادراً اختلاجات، بسبب تراكم مستقلب سام: نورميبيريدين. وخلاًفاً لثبية الأفيونات، عند إعطائه بجرعات كبيرة فإنه يوسع العذقة. وبسبب متعكسات مفرطة النشاط، قد يحدث هبوط ضغط دموي شديد عند إعطاء الدواء بعد العمليات الجراحية. وبسبب أفعاله المضادة للموسكارين فقد يعاني المرضى من جفاف في الفم وتغير في الرؤية. يتحسن الاكتئاب بدرجة كبيرة عندما يستعمل الدواء مع مضادات الذهان الرئيسية. إن إعطائه للمرضى الذين يتناولون مثبطات MAO قد يحرض حدوث ارتكاسات شديدة كالاختلاجات وقرط الحارة. يمكن أن يسبب الميبيريدين الاعتماد، ويعد بديلاً عن المورفين أو الهيروين عند الأشخاص المعتمدين على الأفيونات. يحدث تحمل تصانفي جزئي مع الأفيونات الأخرى.



تنويم



بمسك



فكير



استخدام بولي



استعمال الإبر



تنفس

الشكل 14.6

التأثيرات الضائرة الشائعة عند الأشخاص المعالجين بالأفيونات

C. ميثادون Methadone

هو أفيون تركيبه فعال عن طريق الفم، تعادل فاعليته تقريباً فاعلية المورفين، ولكنه أقل تحريضاً للشهيق، وله مدة فعل أطول نوعاً ما.

1. آلية الفعل: تتواسط أفعاله مستقبلات ميو-1.

2. الأفعال: أفعاله المسكنة تكافئ أفعال المورفين (الشكل 7-14). وخلافاً للمورفين الذي يمتص بشكل جزئي من السبيل الهضمي عند إعطائه غير الفم فإن الميثادون جيد الامتصاص عبر الفم. يمتلك الميثادون أفعالاً مقبضة للحدقة ومثبطة للتنفس لها أعمار نصفية تبلغ 24 ساعة. يسبب الميثادون مثل المورفين ارتفاعاً في الضغط الصغراوي، ويسبب أيضاً الإمساك.

3. الاستخدامات العلاجية: يستعمل الميثادون للتسكين، وفي المنحى المضبوط عند المرضى المعتمدين على المورفين والهيروين، حيث يحل الميثادون المعطى فموياً بدلاً من حقن الأفيونات. ثم يتمريض المريض بعد ذلك ليخلص من الميثادون. يسبب الميثادون متلازمة سحب أخف، ولكنها مديدة أكثر (أيام إلى أسابيع) من باقي الأفيونات.

4. الحركات الدوائية: يمتص الميثادون بسهولة بعد الإعطاء الفموي، ويتراكم في الأنسجة حيث يبقى فيها مرتبطاً بالبروتين، ويتحرر منه بشكل بطيء. يخضع الدواء لتحول حيوي في الكبد، ويخرج في البول على شكل مستقبلات عاطلة.

5. التأثيرات الضائرة: يمكن للميثادون أن يسبب اعتماداً فيزيائياً شبيهاً بالمورفين.

D. فينتانيل Fentanyl

الفنتانيل ذو علاقة بنوعية مع المبييردين، وله فاعلية تسكينية أقوى بـ 100 ضعف من المورفين، ويستعمل في التخدير، له ألفة عالية للذسم، ويذء فعله سريع ومدة فله قصيرة (15-30 دقيقة). يحقن وريدياً عادة، أو فوق الجافية أو تحت العكوت. يستعمل الفنتانيل فوق الجافية من أجل التسكين بعد العمليات وأثناء المخاض. تتوافر مستحضرات للإعطاء الفموي عبر المخاطيات ورقعات عبر الأدمة أيضاً. يستعمل المستحضر عبر المخاطيات لمعالجة المصابين بالسرمطان مع الألم الشديد الذين لديهم حمل للأفيونات، يجب أن تستعمل الرقعات عبر الجلد بحذر لأنها قد تسبب الموت الذي قد ينتج عن نقص التنوية. لإحباط الرقعة عبر الجلد تشكل مستودعاً للدواء في الجلد، ولذلك يتأخر بدء الفعل حتى 12 ساعة. ولكنه يدوم طويلاً. يستعمل الفنتانيل غالباً خلال الجراحة التسبب تأثيراته الهائلة على قلوصلية العضلة القلبية. عند استعمال الفنتانيل في التخدير فإنه غالباً ما تحدث صلابة عضلية وخاصة في اليطن وجدار الصدر. يستقلب الفنتانيل إلى مستقبلات عاطلة بجملة السينوتوكروم P450A4 وذلك فإن الأدوية التي تثبط هذا الناظر الإنزيمي قد تقوى تأثير الفنتانيل. ي طرح معظم الدواء ومستقبلاته في البول. تتشابه التأثيرات الضائرة للفنتانيل مع تأثيرات المقلدات الأخرى للمستقبل ميو-1. ويسبب

قيرط التنوية المهدد للحياة، يمنع استعمال رقعات الفنتانيل في التخدير الجراحي للألم الحاد وبعد العمليات أو في الألم الذي يمكن تخفيفه بمسكنات أخرى. وخلافاً للمبييردين يسبب الفنتانيل تقبضاً حديقاً.



الشكل 7.14

الأدوية التي تتداخل مع المسكنات الحرة.

CNS = الجملة العصبية المركزية

MOA = أكسجين أحادي الأمين



الشكل 8.14

زمن الحصول إلى تروء التأثير ومدة الفعل للعديد من الأفيونات المعطلة وريدياً.

E. Sufentanil و Alfentanil و Remifentanil

هذه الأدوية الثلاثة لها صلة بالفينتانيل، وتختلف بفاعليتها ومضيقها الاستقلابي. Sufentanil أقوى من الفينتانيل بينما الدواء أن الأخران أقل فاعلية وأقصر فعلاً.

F. هيروين Heroin

لا يوجد الهيروين في الطبيعة، وإنما ينتج بنزع أسئلة المورفين الذي يؤدي لزيادة فاعليته ثلاثة أضعاف، كما يزداد ذوبانه في الدم مما يسمح له بعبور الحاجز الدموي الدماغي بسرعة أكبر من المورفين فيسبب شيقاً أكثر درجة عندما يؤخذ حقناً. يتحول الهيروين إلى مورفين في الجسم، ولكن تأثيراته تدوم تقريباً نصف مدة المورفين. ليس له استعمال طبي مقبول في الولايات المتحدة.

G. أوكسيكودون Oxycodone

هو مشتق نصف من المورفين، إنه فعال عبر أنف. وأحياناً يحضر مع الأسبرين أو أسيتامينوفين. يستعمل لعلاج الألم المتوسط إلى الشديد، ويشارك مع المورفين في كثير من خصائصه. يستقلب إلى مركبات ذات فعالية تسكينية أقل، وتطرح عبر الكلية. إن معاقرة المستحضرات ذات الإطلاق المديد (ابتلاع الأقراص المسحوقة) قد أدت كثيراً إلى حالات من الوفاة. من الضروري أن لا تعطى الجرعات العالية من هذه المستحضرات إلا للمرضى الذين لديهم تحمل للأفيونات.

IV. المقلدات المعتدلة

A. الكودين Codeine

ينجم الفعل المسكن للكودين عن تحوله إلى مورفين، أما الفعل المضاد للسعال فهو من الكودين نفسه، إنه مسكن أقل فاعلية من المورفين ولكن فاعليته القموية أعلى. يبدي الكودين فعالية مضادة للسعال بجرعات لا تسبب التسكين، وبالجرعات المعتدلة يشكل شأنه فإن الدواء أقل احتمالاً لأن يسبب المعاقرة abuse من المورفين، ومن النادر أن يسبب اعتماداً. كما يسبب شيقاً أقل من المورفين، ويستعمل غالباً بالمشاركة مع الأسبرين أو الأسيتامينوفين. [لاحقاً: في معظم المستحضرات المضادة للسعال التي تباع بدون وصفة طبية فقد استعاض عن الكودين بنيكستروميثورفان Dextromethorphan - وهو مثبط سعال صناعي ليس له فعل مسكن واحتمال معاقرة أقل نسبياً في الجرعات المعتدلة المضادة للسعال]. يبين الشكل 14.8 بعض أفعال الكودين.

B. بروبوكسيفين Propoxyphene

هو مشتق من الميتادون، وهو مصاوغ ميم dextro isomer، يستعمل كمسكن لتخفيف الألم الخفيف إلى المعتدل. أما المصاوغ الأيسر levo isomer فليس مسكناً وإنما هو مضاد للسعال. يعد البروبوكسيفين مسكناً أضعف من الكودين، مما يتطلب مضاعفة الجرعة لإنجاز تأثير مكافئ لتأثير الكودين. يستعمل البروبوكسيفين غالباً بالمشاركة مع الأسيتامينوفين للحصول على فعل مسكن أكبر مما يقدمه كل دواء على حدة. يمتص البروبوكسيفين بشكل جيد من طريق الفم، ويصل تركيزه البلازمي الذروة خلال ساعة واحدة، ويستقلب في الكبد. قد يسبب البروبوكسيفين الغثيان، القيء، والإسهال. كما قد تسبب جرعاته السمية تنبؤاً تنفسياً واختلاجات وإهلاسات وتخليطاً. عند أخذ جرعات سمية منه قد تنشأ مشكلة خفيفة عند بعض الأشخاص تتجلى بسمية قلبية ووذمة رئفة. [لاحقاً: عند استعماله مع الكحول أو المراكبات



مسكن



مركن



شيق



سعال جاف

الشكل 14.8

بعض أفعال الكودين.

يحدث تنبيط شديد للجملة العصبية المركزية و وفاة بالتقييط التنفسي، كما قد تحدث سمية قلبية، يمكن معاكسة التنبيط التنفسي والتركين بالنالكسون، أما السمية القلبية فلا يمكن معاكستها.

٧. المقلدات الجزئية والمعاكسات - المقلدة المختلطة

يصلح على الأدوية التي تقي مستقبلات κ ، ومعاكس خفيف لمستقبلات ميو μ ودلتا δ . يعزى البنزازوسين التمكن بتفعيله المستقبلات في الحبل الشوكي، ويستعمل لتضيق الألم المتشدد، قد يعطى إما فموي أو خلالي. يسبب البنزازوسين شمقا أقل بالمقارنة مع المورفين، يسبب الدواء بجرعات أعلى تنبيطا تنفسيا ويقتص فعالية السبيل الهضمي، أما الجرعات العالية فتسبب انخفاضاً في ضغط الدم وقد تسبب الإلهاسات والكوابيس عدم الارتياح وتسرّع القلب، كما قد تسبب الدوخة وانتي حدوث من استعمال الدواء، في الخناق يزيد البنزازوسين الضغط الأتفري الوسطي والضغط الشرياني الرئوي فيزيد ذلك من عمل القلب. ينقص الدواء جريان الدم الكلوي، وعلى الرغم من خاصيته المعاكسة، فإنه لا يعاكس فعل المورفين المثبط للتنفس، ولكنه قد يساعد على حدوث متلازمة السحب عند معاقري المورفين، وتطور التحمل والاعتماد بالاستعمال المتكرر.

A. بنتازوسين Pentazocine

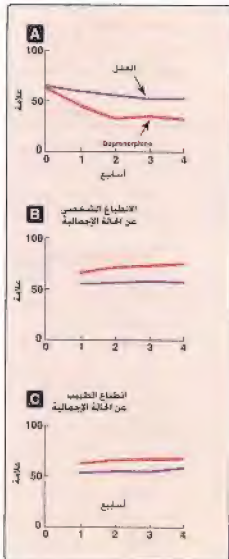
يعمل كمقلد لمستقبلات κ ، ومعاكس خفيف لمستقبلات ميو μ ودلتا δ . يعزى البنزازوسين التمكن بتفعيله المستقبلات في الحبل الشوكي، ويستعمل لتضيق الألم المتشدد، قد يعطى إما فموي أو خلالي. يسبب البنزازوسين شمقا أقل بالمقارنة مع المورفين، يسبب الدواء بجرعات أعلى تنبيطا تنفسيا ويقتص فعالية السبيل الهضمي، أما الجرعات العالية فتسبب انخفاضاً في ضغط الدم وقد تسبب الإلهاسات والكوابيس عدم الارتياح وتسرّع القلب، كما قد تسبب الدوخة وانتي حدوث من استعمال الدواء، في الخناق يزيد البنزازوسين الضغط الأتفري الوسطي والضغط الشرياني الرئوي فيزيد ذلك من عمل القلب. ينقص الدواء جريان الدم الكلوي، وعلى الرغم من خاصيته المعاكسة، فإنه لا يعاكس فعل المورفين المثبط للتنفس، ولكنه قد يساعد على حدوث متلازمة السحب عند معاقري المورفين، وتطور التحمل والاعتماد بالاستعمال المتكرر.

B. بوبرينورفين Buprenorphine

يصنّف البوبرينورفين كمقلد جزئي يعمل على مستقبلات ميو μ ، ويؤثر مثل المورفين عند التمرض الذين لم يسبق لهم أن تناولوه، ولكنه يساعد على حدوث السحب عند مستعملي المورفين. يستعمل بشكل رئيسي لنزع سمية الأفيونات لكونه يسبب أعراض سحب أقصر مدة وأقل شدة بالمقارنة مع البنتادون (الشكل 10-14). يسبب القليل من التركيب والتنشيط التنفسي ويهبط الضغط حتى بجرعاته العالية، وخلافاً للبنتادون المتوافر فقط في العيادات التخصصية، فإنه يسمح بإعطاء بوبرينورفين في العيادات العادية من أجل النزع السمية أو الصيانة. يعطى بوبرينورفين تحت اللسان أو خلالي، ومدة فعله أطول بسبب ارتباطه الوثيق بالمستقبل ميو، ويوصف الدواء كإفراص لمعالجة الاعتماد على الأفيونات، أما الشكل الحقون فيستعمل لمعالجة لتخفيف الألم المتوسط إلى الشديد، يستقلب الدواء في الكبد ويخرج في الصفراء والبول. تتضمن تأثيراته الضائرة تنبيط تنفسياً ليس من السهل معاكسته بالنالكسون، وانخفاض ضغط الدم (ونادراً زيادته)، وغثياناً ودوخة.

C. نالبوفين وبيوتورفانول Nalbuphine and Butorphanol

يلعب هذان الدواءان دوراً محدوداً في معالجة الألم المزمن، كما هي حال البنتازوسين، وهما غير متوافران للاستعمال الفموي. إن نزعهما لإحداث تأثير محلي للشفاه أقل من البنزازوسين. لا يؤثر النالبوفين على القلب ولا يرفع ضغط الدم، على عكس



البنتازوسين والبيوتوزانول Butorphanol، تنفع هذه الأدوية الثلاثة في كونها تسبب تأثيراً سقفياً Ceiling Effect من أجل التثبيط التنفسي.

VI. المسكنات الأخرى

A. ترامادول Tramadol

هو مسكن مركزي يرتبط بالمستقبل الأفيوني μ ، كما أنه يثبط بشكل ضعيف إعادة قبض النورإبينفرين والسيروتونين، يستعمل للتدبير العلاجي للألم المعتدل إلى المعتدل الشديد، تثبيطه للتنفس أقل من المورفين، يعاكس النالوكسون جزئياً التسكين الناتج عن الترامادول أو عن مستقبله الفعال، يخضع الدواء لاستقلاب واسع، وله مستقبل واحد فعال، ينتج عن استعماله المترام مع الكاربامازيبين زيادة استقلابه بتحريض جملة P450 2D6، [لاحظ: الكينيدين يثبط نظير الإنزيم هذا، فيزيد مستويات الترامادول إذا أخذ بالتزامن معه]، قد تحدث تفاعلات تافافية، كما قد تحدث الاختلاجات ولا سيما عند المرضى الذين يتناولون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRI أو مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، أو عند إعطاء جرعات مفرطة من الدواء، يجب اجتناب الترامادول عند المرضى الذين يتناولون مثبطات أكسيداز أحادي الأمين.

VII. المعاكسات

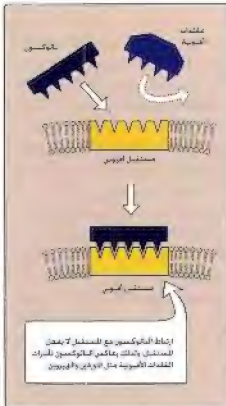
ترتبط المعاكسات الأفيونية مع المستقبلات الأفيونية بألفة عالية، ولكنها تفشل في تفعيل الاستجابة التي يقوم بها المستقبل، وإعطائها لا يسبب تأثيرات عميقة عند الأشخاص الطبيعيين، ولكن عند المرضى المعتمدين على الأفيونات، فإن هذه المعاكسات تعكس تأثير المقدرات (مثل الهيروين) بسرعة وتؤدي لحدوث أعراض سحب الأفيونات.

A. نالوكسون Naloxone

يستعمل لمعاكسة السبات والعمود التنفسي للجرعة المفرطة من الأفيون. يزرع بدمرة جميع المستقبلات المرتبطة بالجزئيات الأفيونية، لذلك يعد قادراً على معاكسة الجرعة المفرطة من الهيروين (شكل 14-11)، خلال ثلاثين ثانية من الحقن الوريدي للنالوكسون يقوم بمعاكسة التثبيط التنفسي والسبات المميزين للجرعات المفرطة من الهيروين، فيسترد المريض حيويته ويصبح يقظاً، للنالوكسون عمر نصف من 60 إلى 100 دقيقة، [لاحظ: أنه بسبب مدة فعله القصيرة نسبياً فإن المريض قد يعود مجدداً إلى التثبيط التنفسي]، النالوكسون هو معاكس تنافسي للمستقبلات الأفيونية μ وكابا و δ ، وتكون الألفة نحو مستقبلات μ أعلى بعشرة أضعاف مما هي نحو كابا، وهذا قد يشرح سهولة معاكسة النالوكسون للتثبيط التنفسي، بينما تكون معاكسته أصغرية للتسكين والتي تنتج عن التثبيط المقاد لمستقبلات كابا في الحبل الشوكي، لا يسبب النالوكسون تأثيرات فارماكولوجية عند الأشخاص الطبيعيين، ولكنه قد يؤدي لأعراض سحب عند معاقري الأفيونات، الشكل 14-12 يلخص بعض علامات وأعراض متلازمة السحب.

B. نالتريكون Naltrexone

يمتلك أيضاً تشبيهاً بالنالوكسون، وله مدة فعل أطول من النالوكسون، وإن جرعة واحدة من النالوكسون تحصر تأثير حقن الهيرون لغاية 40 ساعة، تتم مشاركة



الشكل 14.11

منافسة النالوكسون للمعدلات الأفيونية.

التالتركسون بالكولونيدين- وأحياناً مع البيوريثورفين- من أجل التزج السريع لسمية الأفيونات. قد يكون مفيداً في معالجة الكحولية المزمنة بآلية غير معروفة، ولكن يفضل عليه استعمال البغزو وديازينات والكولونيدين. وأخيراً فإن للتالتركسون سمية كبدية.

C. نالميفين Nalmefene

هو معاكس أفيوني يعطى خلائياً وله أفعال مشابهة لأفعال التالتركسون والتالتركسون يمكن إعطاؤه وريدياً أو عضلياً أو تحت الجلد. عمره النصفي من 10-8 ساعات وهو أطول بشكل واضح من عمر التالتركسون وكثير من المقدرات الأفيونية.

المرحلة الأولى: حتى 8 ساعات



قلق



اشتھاء الدواء

المرحلة الثانية: من 8-24 ساعة



قلق



أرق



اضطراب عضمي



سيلان أنفي



توسع حدقة



فرط تعرق

المرحلة الثالثة: حتى 3 أيام



تسرع القلب



غثيان وإقياء



ارتفاع الضغط



إسهال



حمى



فشعيرة



رعاش



نوب اختلاجية



نشنجات عضلية

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.14. أحضر شاب إلى غرفة الإسعاف وهو غير واع، ولديه تقيض حدة وتطيم تنفسي، لاحظت علامات الإبر على ساقه. أعطته النالتريكسون، فأصبح يقظاً. كان النالتريكسون فعالاً لأن:
- A. المريض كان يعاني من جرعة مفرطة من البنزوديازيبين.
B. النالتريكسون يعاكس الأفيونات على موضع المستقبل.
C. النالتريكسون يثبه الجملة العصبية المركزية.
D. النالتريكسون يرتبط مع الأفيون ويعطله.
E. المريض كان يعاني من جرعة مفرطة من الميبيريدين.

- 2.14. أدخلت مدمنة على الهيروين إلى برنامج لإعادة التأهيل يتطلب إعطاؤها الميثادون. بعد الميثادون فعالاً في هذه الحالة لأنه:
- A. يعاكس مستقبلات المورفين.
B. يمتلك فاعلية مسكنة أقل من الهيروين.
C. له مدة فعل أطول من الهيروين ولذلك فإن مسحه أخف من الدواء الهيروين
D. لا يسبب الإدمان.
E. لا يسبب الإدمان.

- 3.14. أي من العبارات التالية حول المورفين صحيحة؟
- A. يستعمل لتخفيف الألم الناجم عن إصابة الرأس الوخيمة.
B. يمكن تخفيف أعراض سحبه بالنالكسون.
C. يسبب الإسهال.
D. هو أكثر فاعلية بالإعطاء الفموي.
E. يدخل بسرعة جميع أنسجة الجسم بما فيها الجنين عند المرأة الحامل.

- 4.14. تم تدبير الألم الذي يعاني منه مريض بسرطان عظمي بواسطة مضخة مورفين، إلا أن المريض أصبح لديه تحمل للمورفين، فأُتي من التالي يمكنه أن يخفف ألمه؟
- A. Meperidine
B. Codeine
C. Fentanyl
D. Methadone
E. Suprenorphine

الجواب « B » الاستغلب هو أن المريض يعاني من جرعة افونية مثل الهيروين. النالتريكسون يعاكس الأفيون بإزارته عن مستقبله. ويسل على النالكسون لأن النالتريكسون ذو مدة فعل أطول وبالتالي يؤثر ذلكا وجد الأفيون في الجسم. أما الميبيريدين فيسبب توسعاً في الحفنة.

الجواب « C » يستعمل الميثادون في برامج إعادة التأهيل كمدل عن الهيروين، يملك فاعلية مشابهة كمشق ومسكن وهو فعال قصواً. ويمكن ضبطه بسهولة. والأهم من ذلك مدة فعله الطويلة، كما أن السحب التي تخضع له المريضة عندما تخرج من الدواء يكون أخف من الهيروين. الميثادون هو أفيون تركيبى وهو فعال قصواً ويعمل على مستقبلات فهو لم تعامل فاعليته المسكنة للمورفين وتثبه الهيروين. كما أنه يسبب الإدمان ولم يسبب الإدمان.

الجواب « E » يسبب المورفين ارتفاع ضغط السائل النخاعي التشوي نتيجة توسع الأوعية النخاعية. ومنع استعماله في آفة الرأس الشديدة النالكسون هو معاكس أفيوس يلعب لأعراض السحب عند الانحباص المدخن على المورفين. يعمل المورفين حقناً لأنه لا يعمل على امتصاصه من السيل الهضمي. ويسبب إسهالاً.

الجواب « C » يستعمل الميثادون في التحدير وهو يسبب التمسك ويحفز عاء فوق الحافية وتفيد فاعليته المسكنة عند مرضى السرطان. يتوافر على شكل رقعات غير الجلد ومستحضرات غير نقابية الفموية. يمدى كلا من الميبونين والكوبين خلاً متصالياً ولذلك لن يكونا فعالين. الهيروين مورفين يشبه الميثادون ويستعمل في نزح السحبه الأفيونية وقد يؤخذ للسحب.

١. نظرة عامة

الأدوية المضادة للصرع

- Barbiturates
- Benzodiazepines
- Carbamazepine
- Divalproex
- Ethosuximide
- Felbamate
- Gabapentin
- Lamotrigine
- Levetiracetam
- Oxcarbazepine
- Phenytoin
- Pregabalin
- Primidone
- Tiagabine
- Topiramate
- Zonisamide

الشكل 1.15

يلخص الأدوية المستعملة لعلاج الصرع

يصيب الصرع تقريباً 8% من الأفراد عند بلوغهم سن الثمانين، إن حوالي 10% من الناس سيصابون باختلاج واحد على الأقل في حياتهم، عالمياً، الصرع هو الاضطراب العصبي الثالث الأكثر شيوعاً بعد الإصابات الوعائية الدماغية وداء الزهايمر. إن الصرع ليس مرضاً مفرداً وإنما هو عائلة من الاضطرابات والمتلازمات الاختلاجية المختلفة التي تنشأ عبر آليات متعددة تشترك بحدوث انقراعات مفاجئة ومفرطة ومتزامنة في العصبونات الدماغية. وقد ينتج عن هذا النشاط الكهربائي الشاذ عدد من العديثات تتضمن فقدان الوعي والحركات الشاذة والسلوك الغريب أو اللائقذجي أو الإدراك المشوه، وهذه العديثات محدودة المدة ولكنها تنكس إذا لم تعالج، إن مكان منشأ الانقراض العصبوني يحدد الأعراض الناجمة عنه، فمثلاً، إذا كان العصبون المحرك متأثراً فقد يعاني حركات شاذة أو تشنجات معممة. أما إذا نشأت الاختلاجات من القشر الجداري أو القذالي فقد تتضمن الثوب إهلاسات بصرية، سمعية، أو شمعية. إن العلاج الدوائي أو بتثبيط المهجم هو أكثر أنماط معالجة الصرع فعالية على نطاق واسع. تمكن السيطرة على الاختلاجات بشكل تام عند حوالي 70-80% عند المرضى بدواء واحد، ويقدر أن 10-15% من المرضى سيحتاجون أكثر من دواء واحد، وقد لا يتمكن 10% من المرضى من السيطرة التامة على الاختلاجات.

٢. الاختلاجات مجهولة السبب والعرضية

في معظم الحالات لا يكون للصرع سبب قابل للتحديد، يمكن للمناطق البؤرية الشاذة وفظيفاً أن تحرض وتتفعل من جراء تغيرات في العديد من العوامل البيئية كفازات الدم، pH، الشوارد، مستوى غلوكوز الدم، قلة النوم، تناول الكحول، والتسدر. تتجم الاقراغات العصبونية في الصرع عن إشعال firing متجنوعة صغيرة من العصبونات في باحة ما من الدماغ تدعى البؤرة الأولية. هذه البؤرة الأولية قد تبدو طبيعية تشريحيًا، ولكن التقدم التقني أثبت إمكانية كشف شذوذات، وفي بعض المرضى يمكن تحديد تلك الأماكن بتقنيات التصوير العصبي كالصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) والمنسج بالتصوير الطيفي بالإسدار البوزيتروني (PET) والتصوير الطيفي المترابط بالإسدار المفرد للفوتون (SPECT) (الشكل 15-2). يصنف الصرع كمجهول السبب idiopathic أو كمرض symptomatic إذا كان ثانوياً لحالة معروفة، كما توجد عدة متلازمات سرعية نوعية تتضمن أعراضاً أخرى غير الاختلاجات.



الشكل 2.15

منطقة دماغية عند شخص مصاب بالصرع
يتميز بزيادة جريان الدم أثناء النوبة

A. الصرع مجهول السبب Idiopathic epilepsy

عند لا يثبت سبب تشريحي نوعي للاختلاج، كإصابة trauma أو التشنج، عندها ينسحب لدى المريض صرع مجهول السبب (أولي)، قد ينجم الاختلاج عن شذوذه منوروث في البقعة العصبية المركزية (CNS)، يعالج المرضى بشكل مزمن بالأدوية المضادة للصرع أو بتثبيت العصب البهيم، معظم حالات الصرع هي مجهولة السبب.

B. الصرع الثانوي Symptomatic epilepsy

قد تحدث الاختلاجات بعدد من الأسباب، كاستعمال الأدوية غير المشروع، الأورام، أدوية الرأس، هبوط سكر الدم، الخمج المسحائي، أو السحب السريع للكحول عند الكحوليين، إذا حدثت نوبتا اختلاج أو أكثر فقد يشخص لدى المريض صرع عرضي (ثانوي)، يتضمن التدبير المناسب معالجة مزمنة بمضادات الاختلاج أو تثبيت العصب البهيم أو الجراحة، أو مزيجاً من ذلك. في بعض الحالات، عند وجود اختلاج وحيد ويعرف سببه ويصح فلا داعي للمعالجة، مثلاً، عندما ينجم الاختلاج عن هبوط ضغط عابر أو ارتكاس دوائي فإنه لا يحتاج إلى معاملة وقائية مزمنة. وفي حالات أخرى يمكن إعطاء مضادات الصرع إلى أن يتم تصحيح السبب الأولي للاختلاجات.

III. تصنيف الاختلاجات

من الضروري تصنيف الاختلاجات بشكل صحيح من أجل تحديد المعالجة الملائمة، حيث تصنف بناءً على موضع نشوئها، سببها، الترابط الكهربائي الفيزيولوجي، والتظاهرات السريرية. حدد التحالف العالمي ضد الصرع مجموعة من المصطلحات لتوصيف الاختلاجات اعتبرت كطريقة معيارية لتوثيق الاختلاجات والتلازمات الصرعية (الشكل 3-15)، صنفت الاختلاجات إلى مجموعتين واسعتين: الجزئية (البؤرية)، والمعممة. يمكن تشخيص الاختلاج كجزئي أو كصرع أولي معمم بناءً على البدء.

A. الجزئية Partial

تتعلق الاختلاجات الجزئية جزءاً من الدماغ فقط، وبشكل نموذجي جزءاً من قصب واحد في نصف كرة مخية واحد، تعتمد أعراض كل نوبة على موضع الانفراج العصبي ومدى انتشار التفاعلية الكهربائية إلى العصبونات الأخرى في الدماغ. عادة لا يتأثر الوعي، قد تتكرر النوب الجزئية فتصبح نوباتية ومعممة معمرة.

1. النوب الجزئية البسيطة: تلجم هذه النوب عن التفاعلية الكهربائية الشاذة التي تبدأها مجموعة من العصبونات مفردة النشاط، وتكون هذه التفاعلية محدودة ببطء مفردة في الدماغ، لا ينتشر الانفراج ولا يفقد المريض وعيه، يبدي المرضى غالباً نشاطاً شاذاً في طرف مفرد أو في مجموعة عضلية والتي تسجل عليها الناحية الدماغية التي تمانى من الاضطراب، قد يبدي المرضى أيضاً تشوها Distortions حسياً، قد تنتشر التفاعلية إلى مجال أوسع، وقد تحدث النوب الجزئية البسيطة في أي مرحلة عمرية.

2. النوب الجزئية المركبة: تتضمن هذه النوب إطلاسات حسية مركبة، تشوهات عقلية وفقدان الوعي، قد تتضمن الاضطرابات الحركية حركات مضغ، إسهال و/أو تبول. وكذلك يتأثر الوعي، قد تشتر النوب الجزئية البسيطة فتصبح معقدة ومن ثم تنتشر لتشكّل نوبة معممة ثانوية. إن النوب الجزئية قد تحدث في أي عمر.



الشكل 3.15

تصنيف الصرع

B. المعممة Generalized

قد تبدأ هذه النوب بشكل موضعي مسببة انفرجات كهربائية شاذة عبر نصفي الكرتين المخيتين. قد تكون النوب المعممة اختلاجية أو غير اختلاجية، ويصاب المريض عادة بفقد فوري للوعي.

1. **القوية الرمعية:** ينتج عن النوب فقدان الوعي، يليه طور مقو (تقلصات مستمرة) ثم طور رمعي (تقلص وإرخاء سريعين)، يلي النوبة مدة من التخليط والإنهاك الناتج عن نشاط مخازن الجلوكوز والطاقة.

2. **الغيباء:** تتضمن هذه النوب فقدان وعي وجيز ومفاجئ ومحدد لمدته. يحدث البدء عند المرضى في عمر 3-5 سنوات ويدوم حتى البلوغ وقد يستمر بعده. يحدث المريض وتطرف عيناه بسرعة تستمر 3-5 ثوان. ويتخلط الدماغ الكهربائي، يتميز هذه النمط بموجات انقراع كهربائية شوكية (ثلاثة في الثانية).

3. **الرمعية العضلية:** تتألف من نوب قصيرة من التقلصات العضلية التي يمكن أن تكرر لعدة دقائق. تحدث عموماً بعد الاستيقاظ وقد تتضمن رعشات قصيرة في الأطراف. تحدث النوب الرمعية العضلية في أي عمر ولكنها تبدأ عادة حول سن البلوغ أو بعده بقليل.

4. **النوب الحموية:** قد تحدث لدى الأطفال الصغار بوجود مرض مرافق مع حمى عالية. وقد تحدث عند الأشقاء وتتألف من اختلاجات مقوية رمعية معممة قصيرة المدة، ولا تؤدي بالضرورة إلى تشخيص الصرع.

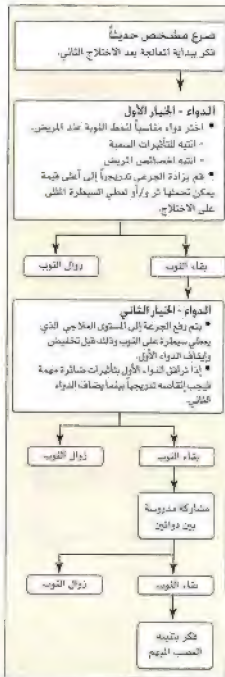
5. **الحالة الصرعية:** وفيه تكرر نوبتان أو أكثر بدون استعادة الوعي التام بينهما. قد تكون جزئية أو أولية معممة، اختلاجية أو غير اختلاجية، إنها حالة مهددة للحياة تتطلب معالجة إسعافية.

G. آلية فعل الأدوية المضادة للصرع

إن الأدوية الفعالة في إنقاص الصرع تؤدي عملها بآليات متنوعة تتضمن حصر الأهتية ذات البوابات الفولتاجية (Na^+ أو Ca^{2+})، تعزيز الدفصات الغاباجرجية المثبطة، أو التدخل مع نقل الناقلات الاستثاري. يبدو أن لبعض الأدوية عدة وجهات داخل الجعلة العصبية المركزية، بينما لا تزال آلية عمل بعض الأدوية الأخرى غير معروفة. الأدوية المضادة للصرع تثبط النوب ولكنها لا "تسفي" الصرع أو "تقي" من حدوثه.

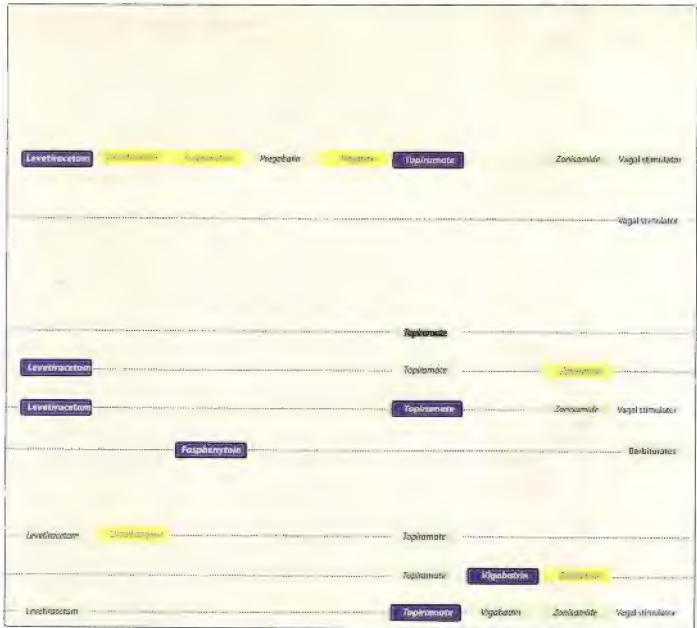
١٧. اختيار الدواء

يعتمد اختيار العلاج الدوائي على تصنيف النوب ومتغيرات تتعلق بالمريض (مثلاً، عمره، وجود أمراض مرافقة، نمط الحياة، وتقضيات أخرى) وخصائص الدواء (الكلفة، التداخلات مع الأدوية الأخرى). مثلاً، تعالج النوب الجزئية القوية بشكل مختلف عن النوب الأولية المعممة. قد تتساوى عدة أدوية في فعاليتها، أما الاعتبارات الأساسية في اختيار الدواء فهي سمية الدواء وخصائص المريض. عند المرضى المشخصين حديثاً يكون الاعتماد على دواء وحيد إلى أن تتم السيطرة على الصرع أو تحدث السلبية (الشكل 4-16). وبالمقارنة الذين يأخذون معالجة مشتركة، فإن المرضى المعالجين بدواء وحيد يبدون التزاماً أفضل بالعلاج وتأثيرات جانبية أقل. إذا لم تتم



الشكل 4.15

الاستراتيجيات العلاجية لبدء الصرع
المشخص حديثاً



الشكل 5.16 (تسعة)

الاستجابات العلاجية للعوامل المضادة للاختلاجات الأولية.

ما هورت مع أدوية الصرع السابقة. هذه الأدوية الجديدة والتي تتضمن gabapentine, lamotrigine, zonisamide, oxcarbazepine, levetiracetam, topiramate وتدعى أدوية الجيل الثاني - بالمقارنة مع الأدوية الأقدم ك phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, valproic acid, divalproex, ethosuximide. إلا أن الدراسات السريرية لم تجد أن أدوية الجيل الثاني أفضل من الأدوية الأقدم بشكل مهم من حيث النجاعة. وفي بعض الحالات من حيث التأثيرات الضائرة. ولهذا السبب المختار المؤلفون أن يقدموا الأدوية المضادة للصرع بالترتيب الأبجدي بدلاً من محاولة ترتيبها حسب النجاعة. يظهر الشكل التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً لمضادات الصرع. ويذكر أنه قد لوحظت زيادة في خطر حدوث السلوك والأفكار الانتحارية مع كثير من هذه الأدوية.

A. البنزوديازيبينات Benzodiazepines

ترتبط البنزوديازيبينات بمستقبلات غابا المثبطة فتتقص معدل الإثارة firing rate، تستخدم ديازيبام ولورازيبام غالباً كملاح إضافي للرمع العضلي والنوب القوية الرمعية. (لورازيبام (100 ص) له عمر نصفي حراري أقصر ولكنه يبقى في الدماغ لفترة أطول من الديازيبام، الديازيبام متوافر للإعطاء المستقيمي للوقاية من النوب القوية-الرمعية المولدة أو إيقافها. وقد تستعمل بنزوديازيبينات أخرى لمعالجة عدة أنواع من الصرع. ولكن يجب أن لا تستعمل قبل أن تجرب المعالجة الأحادية أو المشتركة بين معظم الأدوية الأخرى.

B. كاربامازيبين Carbamazepine

يخفض الكاربامازيبين انتشار الدفعات الشاذة في الدماغ بحصر قنوات الصوديوم محيطاً بتوليد كوناات العمل المتكررة في البؤرة الصرعية ومنعاً لانتشارها. الكاربامازيبين فعال في معالجة النوب الجزئية والنوب القوية-الرمعية الحمئة الثانوية، كما يستعمل لعلاج ألم العصب مثل التواءم والاضطرابات ثنائية القطب. ينقص الكاربامازيبين ببطة وبشكل غير منتظم بعد تناوله الفموي وقد يختلف ذلك من شكل تجاري لآخر مما يؤدي إلى تنوع كبير للتراكيز الحصلية للدواء. لهذا الدواء استقلاله الخاص، وله مستقبلات فعال. وهو ركيزة لـ CYP3A4، مع استقلاب طفيف بـ CYP1A2 و CYP2C8. بشكل مستقلب الإبيوكسيد 25% من الجرعة وهو فعال ويمكن أن يثبط بالأدوية التي تثبط UDP-غلوكورونيل ترانسفيراز (UGT) فتحدث السمية (الشكل 15-7). إن الكاربامازيبين محرض لمائلة النطاير الإنزيمية CYP1A2 و CYP2C و CYP3A و UGT والتي قد تزيد تصفية الأدوية التي تستقلبها وتقص من نجاعتها. كذلك فإنه أقل فعلاً عند المستن كبقية الأدوية المضادة للاختلاج. قد يحدث نقص في صوديوم الدم عند بعض المرضى وخاصة المسنين وقد يشير إلى الحاجة لتغيير العلاج. إن مستقلب الدواء 10,10-إيبوكسيد قد يؤدي إلى اعتلالات دموية. قد يحدث طفح مميز في مرحلة باكراً من المعالجة ولكنها قد لا تتطلب تغييراً في العلاج. يجب أن لا يوصف الكاربامازيبين للمصابين بنوب الغياب لأنه قد يؤدي إلى زيادة النوب.

C. دايفالبروكس Divalproex

دايفالبروكس الصوديوم هو مزيج من فالبروات الصوديوم وحمض الفالبرويك، ويتم إرجاعه إلى فالبروات عند وصوله إلى السبيل الهضمي. تم تطويره لتحسين التحمل الهضمي لحمض الفالبرويك. كافة الأشكال الملحية متكافئة من حيث النجاعة (فالبروات الصوديوم وحمض الفالبرويك)، المستحضرات التجارية متوافرة بعدة أملاح وجرعات وأشكال ذات الإفلاق المديد. ولذلك فإن حدوث خطأ أدائي هو احتمال عال. ومن الضروري الإلمام بجميع المستحضرات. تتضمن آلية الفعل المفترضة حصر قناة الصوديوم وحصر غابا ترانس أميناز والتأثير على قنوات الكالسيوم ذات النمط T. هذه الآليات المتعددة تمنح الدواء طيفاً واسعاً من الفعالية ضد الاختلاجات. إنه فعال في معالجة الصرع الجزئي والمعم الأولي. يثبط الفالبروات استقلاب كلا من الجمل CYP2C9 و UGT وإيبوكسيد هيدرولاز. كما أنه يرفيد بالأليومين (أكثر من 90 منه) مما قد يسبب تداخلات مع أنواع أخرى ذات ارتباط قوي بالبروتين. قد تسبب السمية الكبدية النادرة ارتفاعاً في مستويات الإنزيمات الكبدية في اليلازما والتي يجب أن تراقب بشكل دوري. إن القدرة على إحداث الطفرات تحظى باهتمام بالغ، ولذلك يجب وضع جميع النساء في سن



الشكل 15.6

بعض التأثيرات الإضافية للكاربامازيبين
الأوكسكاربازين

الإنجاب على علاجات أخرى وتقديم المشورة لهم حول احتمال حدوث تشوهات ولادية بها فيها تشوهات الأنبوب العصبي.

D. إيثوساكسيميد Ethosuximide

يقتصر انتشار الفعالية الكهرية الشاذة في الدماغ—على الأرجح من خلال تثبيطه لقنوات الكالسيوم من النمط T، إنه فعال فقط في معالجة نوب الغياب المصنفة الأولية (الشكل 5-15)، إلا أن استعماله محدود بسبب هذا الطيف الضيق جداً.

E. فيلبامات Felbamate

له فصل مضاد للاختلاج واسع الطيف، افترضت له عدة آليات تأثير: 1) حصار قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج، 2) منافسة موضع ربط المقطع المساعد للغلايسين على مستقبل N-ميثيل-D-أسبارتات (NMDA) غلوتامات، 3) حصر قنوات الكالسيوم و 4) تنوية أفضال غابا، إنه دواء مثبط للأدوية التي تستقلب من قبل CYP2C19 والأكسدة بيتا، ويحرمض الأدوية التي تستقلب من قبل CYP3A4. يحتفظ بالفيلبامات للصرع المعتمد (وخاصة متلازمة Lennox-Gastaut) بسبب خطر حدوث فقر الدم البالأمصع (حوالي 1:4000) والقصور الكبدى.

F. غابابنتين Gabapentin

هو مشابه لغابا، ولكنه لا يعمل على مستقبلات غابا، ولا يعزز أفعاله، كما لا ينقلب إلى غابا؛ وآلية عمله الدقيقة غير معروفة. تمت المصادقة على استعماله كملاص مساعد في النوب الجزئية وفي معالجة الألم العصبي بعد الحثي. يبدى الدواء حرائك غير خطية بسبب قبضه من قبل جملته نقل قابلة للإشباع من المعى. لا يرتبط الدواء ببروتينات البلازما، ويطرح عبر الكيتين بدون تبدل. من الضروري إنقاص الجرعة في الأمراض الكلوية، وهو جيد التحمل عند المسنين المصابين بنوب جزئية بسبب تأثيراته الضائرة الخفيفة نسبياً، وهو خيار جيد بسبب انعدام أو ندرة التداخلات الدوائية الحرائكية.

G. لاموتريجين Lamotrigine

يحصص قنوات الصوديوم بالإضافة لقنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج العالي، يعد اللاموتريجين فعالاً في مجموعة واسعة من نوبات الاختلاج تتضمن النوب الجزئية والنوب المعممة ونوب الغياب النموذجية ومتلازمة Lennox-Gastaut. تم المصادقة على استعماله في الاضطراب ثنائي القطب أيضاً. يستقلب الدواء بشكل أساسي إلى 2-N-غلوكورونيد عبر سبيل UGT. عمره النصفى 35-24 ساعة، ويقتص بالأدوية المحرضة للإنزيمات (كالكاربامازيبين والفينيتوين)، ويزداد بأكثر 50% من بإضافة الفالبروات. يجب إنقاص الجرعة عند إضافة الفالبروات إلى العلاج إلا إذا أضيف الأخير بجرعات صغيرة لدعم التركيز المصلي للاموتريجين. يمكن للإعطاء المتدرج السريع للاموتريجين (جرعات متزايدة الكمية) أن تسبب طفحاً وقد يتطور عند بعض المرضى إلى ارتكاس خطير مهدد للحياة. لقد أبدى الدواء تحملاً جيداً عند المسنين الذين لديهم نوب جزئية وذلك بسبب التأثيرات الضائرة الصغيرة عندما تزداد جرعته ببطء.

CYP1A2	Carbamazepine
CYP2C8	Carbamazepine
CYP2C9	Carbamazepine Divalproex Phenobarbital Phenytoin
CYP2C19	Divalproex Felbamate Phenobarbital Phenytoin Zonisamide
CYP3A4	Carbamazepine Ethosuximide Tiagabine Zonisamide
UDP-glucuronosyltransferases	Divalproex Lamotrigine Lorazepam

الشكل 7.15

استقلاب الأدوية المضادة للصرع.

١. ليفيتيراسيتام Levetiracetam

تمت المصادقة على ليفيتيراسيتام كعلاج مساعد في النوبب الجزئية، ونوبب الرمع العضلي، والنوبب المتقوية-الرمعية المعجمة الأولية عند البالغين والأطفال. آليته المضادة للاختلاج غير معروفة بدقة. يبدي الدواء ألفة عالية نحو بروتين الجوفيل المشبيكي (SV2A)، إذ يتوافق ذلك عند الفئران بفعل قوي مضاد للاختلاج. يمتص الدواء على نحو جيد بالطريق الفموي، ويظهر في البول حيث يبقى 66% منه بدون تبدل. لا يتداخل الدواء مع جمل الاستقلاب CYP أو UGT. تتضمن تأثيراته الجانبية الأكثر شيوعاً الدوخة واضطرابات النوم والصداع والضعف

٢. أوكسكاربازيبين Oxcarbazepine

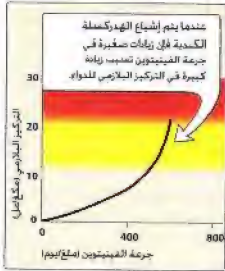
هو طليعة دوائية يتم إرجاعها بسرعة إلى مستقلب إلى أحادي هيدروكسي والمسؤول عن فعاليتها المضادة بالصرع. هذا المستقلب يحصر قنوات الصوديوم فيمنع انتشار الانبعاثات الشاذة. كما أن تعديل قنوات الكالسيوم هو فرضية أخرى لعمله. تمت المصادقة على استعمال هذا الدواء عند البالغين والأطفال المصابين بنوبب جزئية البدء. إن هذا الدواء أقل تفعيلاً لـ CYP3A4 و UGT من الكاربامازيبين. التأثيرات الضائرة مشابهة لتلك التي تسببها مضادات الصرع الأخرى من حيث الغثان والإقياء والصداع والاضطرابات البصرية.

٣. فينوباربيتال Phenobarbital

تم تركيبه في سنة 1892 وأدخل السوق في 1912 من قبل Bayer. آلية عمله الرئيسية هي تعزيز التأثير المثبط للعصبونات التي يتواسطها غالباً (ص 111). استعماله الرئيسي في الصرع هو معالجة الحالة الصرعية، ويؤدي تداخله مع إنزيمات السيوكروم كيمبرس إلى تأثيرات ضائرة تتضمن التרכبن واضعاف الإدراك وخطر حدوث تداخل النظام، ولذلك يجب أن يستعمل هذا الدواء في المعالجة المزمعة فقط عندما يتبين أن المريض معتمد على الكثير من الأدوية الأخرى وكانت فوائد العلاج تفوق الأخطار المتعددة.

٤. فينيتوين وفوسفينيتوين Phenytoin and Fosphenytoin

يحصر الفينيتوين قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولتاجية من خلال الارتباط الانتقائي بالقلع في الحالة العاطلة ويبطئ سرعة عودتها إلى السواء، يمكن للفينيتوين بالتركيز العالية جداً أن يحصر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج ويؤثر على تحرير النواقل العصبية أحادية الأمين الأدرينية. إنه فعال في معالجة النوبب الجزئية والنوبب المتقوية-الرمعية المعجمة وفي معالجة الحالة الصرعية (الشكل 8-16). يرتبط 90% من الدواء بالبلازما، الفينيتوين هو معرض للادوية التي تستقلب بواسطة عائليتي CYP2C و CYP3A وجملة إنزيم UGT، ويعرض لاستقلاب إنزيمي قابل للإشباع في التراكيز المصلية المنخفضة؛ ولذلك فإن معرفة حرائك الرتبة صفر ومحددات المجهرة مهمة من أجل ضبط الجرعة، إن زيادات صغيرة في الجرعة اليومية تؤدي إلى زيادات كبيرة في التركيز البلازمي مما يؤدي إلى سمية دوائية (الشكل 8-16). يحدث تثبيط الجملة العصبية المركزية بشكل خاص في الخنخ والتهيج البلهيزي مسبباً الرأرأة والتهزع. المسنون معرضون بشدة لهذا التأثير، كما قد يحدث فرط تصبغ في اللثة يجعلها تملأ فوق الأسنان. قد يؤدي الاستعمال طويل



الشكل 8.15

التأثير اللاخطي لجرعة الفينيتوين على التركيز البلازمي للدواء.

الأمد إلى تطور اعتلالات عصبية محيطية وتخلخل عظام.

Phosphenytoin هو طليعة دوائية تتحول في الدم بسرعة إلى فينيتوين مما يؤدي إلى مستويات عالية من الفينيتوين خلال دقائق. يمكن أن يعطى Phosphenytoin حقناً عضلياً. أما فينيتوين الصوديوم فيجب أن لا يعطى بالطريق العضلي أبداً لأنه يسبب أذية نسجية وتشنج. Phosphenytoin هو الدواء المختار والمعياري للاستعمال الوريدي والعضلي، وبسبب التشابه الاسمى والشكلي للدواءين فهناك خطر لحدوث خطأ دوائى. الاسم التجارى لـ Phosphenytoin هو Cerebyx والذي يلبس بسهولة مع Celebrex (وهو مثبط للسايكلو أوكسيجيناز-2) ومع Cerega (مضاد الاكتئاب).

L. بريغابالين Pregabalin

يرتبط هذا الدواء بالموضع $\alpha_2\delta$ (وهو وحيدة مساعدة في قنوات الكالسيوم ذات البوابات المتعددة على الفولتاج في الخلية العصبية المركزية) مثبتاً تحرير الناقل العصبي الاستثاري. إن الدور الدقيق الذي يلعبه ذلك في المعالجة غير معروف، ولكن للدواء تأثيرات مثبتة على التوب جزئية البدء وألم اعتلال الأعصاب السكري والألم العصبي بعد الخلقي وألم الليف العضلي. يطرح أكثر من 90% من البريغابالين عبر الكلية بدون استقلاب سايتوكرومي. تم الإبلاغ عن حدوث شمس وتقيم في الرؤية وزيادة وزن ووزمة محيطية كتأثيرات جانبية.

M. برايميدون Primidone

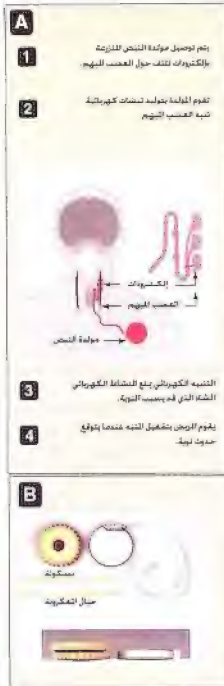
له مستقبلان فعالان: فينوباربيتال وفيتيل إيثيل مالوناميد، ولهما عمر نصفي أطول من الدواء الأصل. ونظراً لطبيعة التأثيرات الضائرة طويلة الأمد المرافقة للفينوباربيتال فإن هذا الدواء يجب أن يوصف فقط عند مرضى الصرع المعند.

N. تياغابين Tiagabine

يحصر قنط GABA إلى العصوبات قبل المشبكية مما يسمح بتوافر أكبر لـ GABA من أجل ربط المستقبل، فبسبب تعزيز الفعالية المثبطة، إن التياغابين فعال في تقليل عدد النوبات عند مرضى الصرع جزئي البدء. تبلغ نسبة ارتباطه بالأنبيومين والفليكوبروتين الحمضي α_2 أكثر من 90%، ويتم الاستقلاب بشكل رئيسي من قبل عائلة الإنزيمات CYP2C19. تتضمن التأثيرات الضائرة التعب والدوار والازعاج الهضمي. أشارت ترصد ما بعد التسويق إلى أن نوباً قد حدثت عند مرضى لم يكن لديهم صرع عند استعمال الدواء. إن التياغابين غير مرخص لأي استقلاب آخر.

O. توبرامات Topiramate

لهذا الدواء أفعال عديدة يعتقد أنها تساهم في فعاليته واسعة الطيف ضد الاختلاج: يحصر التوبرامات قنوات الصوديوم المتعددة على الفولتاج، وقد تبين أنه يزيد من تواتر فتح قنوات الكلور بإتباعه بمستقبل GABA. يخفف الدواء تيارات الكالسيوم عالي الجهد (النضط L). كما أنه مثبط لإنزيم كاربونيك أنهيدراز وقد يعمل على مواضع الفولتامات (NMDA). إن التوبرامات فعال ومرخص للاستعمال في الصرع الجزئي والصرع المعمم الأولي. كما أنه مرخص لمعالجة الشقيقة، يطرح عبر الكلى بشكل كبير ولكن له أيضاً مستقبلات عاطلة. إنه يثبط CYP2C19 ويتم تحريضه من قبل الفينيتوين والكازامازيبين. لوحظ أن البلازما يزيد يسبب زيادة في تركيز



الشكل 9.15

تثبيط العصب الجهم. A. موضع الولادة
للنوبة. B. حجم الجهاز

التويبرامات، يسبب التويبرامات انخفاض فعالية الإيثيليل إسترايول إذا أعطي معه، تتضمن التأثيرات الضائرة التيمومة somnolence ونقص الوزن والتثميل. كما لوحظ تشكل حصيات كلوية عند الجمهرة التي تتناول هذا الدواء أكثر من غيرها، كما لوحظ حدوث زرق وقلقة تسرع وترفع حروري وهذه التأثيرات تتعلق بفعالية الكاربونيك أنهيدراز.

P. زونيساميد Zonisamide

هو مشتق سلفاميدي ذو فعالية واسعة مضادة للصرع. له تأثيرات متعددة على الجمل العصبونية التي تتدخل في توليد النوب، ويشمل ذلك حصر قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولتاجية وتيارات الكالسيوم ذات انهمك. له فعالية كاربونيك أنهيدراز محدودة، يجب مراجعة الارتكاس المتصلب مع السلفوناميدات الأخرى، ويجب مراقبة استعماله عند المرضى الذين لديهم تحسس. تمت المصادقة على استعماله عند مرضى الصرع الجزئي، يستقلب الدواء من قبل التمثيل الإنزيمي CYP3A4 وقد يتأثر بدرجة أقل بـ CYP3A5 و CYP2C19. بالإضافة إلى التأثيرات الضائرة النمذجية على الجملة العصبية المركزية فقد يسبب الدواء حصيات كلوية، كما لوحظ حدوث نقص تمرق، فيجب أن يراقب حدوث ارتفاع حرارة الجسم ونقص التمرق عند المرضى.

VI. تثبيط العصب الجهم

يتطلب تثبيط العصب الجهم إجراء زرع جراحي لمود نبضات صغير مع بطارية وسلك رصاص يلتصق حول العصب الجهم (الشكل 9.10). تمت المصادقة على هذه الطريقة العلاجية في عام 1997، كما تم ترخيصها أيضاً لمعالجة الاكتئاب. آلية التأثير غير معروفة جيداً، ولكن باعتبار أنها تتدخل بشكل واسع في الدارات العصبونية فهناك العديد من التأثيرات التي يمكن أن تقوم بها في السيطرة على الاختلاج. إن هذه الطريقة فعالة في النوب جزئية البداء، وقد مكنت من تقليل المعالجة الدوائية في بعض الحالات، إنها بديل عند المرضى المعدين على الأدوية المتعددة، وعند الذين يتحسسون من التأثيرات الضائرة الكثيرة لأدوية الصرع، عند أولئك الذين يصعب عليهم الالتزام بمواعيد الجرعات، إن تثبيط العصب الجهم إجراء غار ومكلف.

VII. الصرع في الحمل

بالنسبة للمصابات بالصرع يبدن غالباً اهتماماً كبيراً بموضوع الحمل وتأثيرات الأدوية على الطفل. التخطيط هو أهم خطوة، جميع النساء يجب أن يؤمنن على جرعات عالية من حمض الفوليك قبل الحمل، يجب تجنب Divalprex والباريتور. ويجب تحويل النساء إلى أدوية أخرى قبل حدوث الحمل إن أمكن. وعندما تتحقق السيطرة على الصرع فيجب تخفيض جرعات الصيانة إن أمكن إلى أخفض جرعة يمكن أن تحافظ على السيطرة، وإذا لم يسيطر على الصرع فيجب ضبط الأدوية وجرعاتها. قد يتبدل تواتر النوبات وشدها خلال الحمل، يجب أن تراقب حالة المريضة العام من قبل طبيب التوليد وطبيب العصبية معاً. جميع النساء المصابات بالصرع يجب أن يسجلن أنفسهن في سجل (أدوية الصرع والحمل).

الشكل 10.15 يلخص أدوية الصرع.

الدواء	آلية العمل	التأثيرات الصادرة وتعليقات
Carbamazepine	حصر قنوات الصوديوم	نقص صوديوم الدم، نعاس، تعب، تقيؤ، الرؤية. يتراقب استعمال الدواء بتلازمة ستيفن جونسون واعتلالات دموية؛ نقص العدلات، نقص الكريات البيض، نقص الصفائح، نقص الكريات الشامل، فاقات دم.
Divalproex	عدة آليات	زيادة وزن، سهولة التكميد، غثيان، سقوط الشعر، انزعاج هضمي، آذنة كبدية، حاصة، تركيز. لوحظ حدوث قصور كبدى والتهاب بنكرياس وتأثيرات ماسخة، فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Ethosuximide	حصر قنوات الكالسيوم	نعاس، فرط نشاط، غثيان، تركيز، انزعاج هضمي، زيادة وزن، لوم، ذاب حماسي، طفح، قد تحدث اعتلالات دموية؛ يجب قياس تعداد الدم الكامل بشكل دوري، الإيقاف المفاجئ للدواء قد يسبب حدوث نوبات.
Felbamate	عدة آليات	أرق، دوخة، صداع، هز، زيادة وزن، هياج، فقر دم لا مصنع، قصور كبدى، فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Gabapentin	غير معروفة	نعاس خفيف، هز، زيادة وزن، إسهال، تداخلات دوائية قليلة، إطراح كلوي 100%.
Lamotrigine	عدة آليات	غثيان، نعاس، دوخة، صداع، رؤية مضاعفة، طفح (متلازمة ستيفن-جونسون-مهدد للحياة جداً)، فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Levetiracetam	عدة آليات	تركيز، دوخة، صداع، فقدان شهية، تعب، أعفاج، أعراض نفسية، تداخلات دوائية قليلة، فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Oxcarbazepine	حصر قنوات الصوديوم	غثيان، طفح، نقص صوديوم الدم، صداع، تركيز، دوخة، دوار، رؤية مضاعفة.
Fosphenytoin	حصر قنوات الصوديوم	فرط تصنع اللثة، تخليط، كلام متداخل، رؤية مضاعفة، هز، تركيز، دوخة، شعائرية، متلازمة ستيفن جونسون-مهددة للحياة بشدة، الاستعمال المزمن غير منصوح به، العلاج الأساسي للحالة الصرعية.
Pregabalin	عدة آليات	زيادة وزن، نيمومة، دوخة، صداع، رؤية مضاعفة، هز، إطراح كلوي 100%.
Primidone	مستقبل GABA	تركيز، لوم، تغيرات سلوكية، هز، فرط نشاط، غثيان، الاستعمال المزمن غير منصوح به.
Tiagabine	مستقبل GABA	تركيز، زيادة وزن، تعب، صداع، رجفان، دوخة، فقدان شهية، تداخلات دوائية متعددة.
Topiramate	عدة آليات	تنميل، فقدان وزن، عصبية، اكتئاب، فقدان شهية، قلق، رجفان، شكاوى إدراكية، صداع، قلة تعرق، تداخلات دوائية قليلة، فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Zonisamide	عدة آليات	غثيان، فقدان شهية، هز، تخليط، صعوبة التركيز، تركيز، بل، قلة تعرق، فعالية واسعة ضد الاختلاج.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.15. صبي عمره تسع سنوات، أرسل إلى التقييم العصبي بسبب نوبات من التخليط، خلال السنة السابقة عانى الطفل من نوبات حدثت فيها نظرة فارغة في وجهه وهُزل في الاستجابة على الأسئلة. يحتاج الصبي عدة دقائق ليصحو من النوبة. أي مما يلي أفضل وصف لنوب هذا المريض؟

- نوب جزئية بسيطة.
- نوب جزئية مركبة.
- نوب توترية رمعية.
- نوب الغياب.
- نوب رمعية عضلية.

1.16. أي من العلاجات التالية سيكون أكثر ملائمة عند المريض المذكور في السؤال السابق؟

- Ethosuximide .A
- Carbamazepine .B
- Diazepam .C
- Carbamazepine + Primidone .D
- المراقبة الدقيقة .E

1.17. عولج المريض السابق لمدة ستة أشهر بالكاربامازيبين ولكنه بدأ يعاني حديثاً وبشكل مفاجئ من نوب ذات تواتر أكثر. تفكر بإضافة دواء ثانٍ إلى المعالجة، أي من الأدوية التالية هو الأفضل احتمالاً لأن سبب تداخلات حوائية مع الكاربامازيبين؟

- Topiramate .A
- Tiagabine .B
- Leveliracetam .C
- Lamotrigine .D
- Zenicosamide .E

الجواب = B. يمدى المريض نوباً جزئية مركبة، يحدث فيها ضعف الوعي ويكسر أن خذ في أي عمر، تشكّل نموذجي، تترافق الحفلة مع ضعف الوعي والاستدراك لم يستجيب المريض للاستئذان بأجابة غير خالصة أو غير ذكية. تترافق معظم النوب الجزئية المركبة مع حركات تلقائية تخفض الفم والوجه (عق الشفاه، مضغ، علك، حركات تمذوق وبلع) والأطراف العلوية (التمسك، التقاط، ثقب، مضانحة) وجهاز التصويت (الكرار كلمات أو عبارات)، أو أحياناً أكثر تعقيداً مثل المشي وفتح المغلّام في الهواء) وحركات وحشية غير مملوطة امتلاً (استجابة غير متناظرة)

الجواب = B. لدى المريض الكثير من النوب وإن خطورة عدم البدء بالعلاج الموائمة سيكون أكبر من خطر معالجة النوب. ولأنه طفل لديه ضعفاً في الوعي أثناء النوبة، فإنه يكون معرضاً لتأثيرات سوء التوبة. تعد المعالجة بواحدة من الأدوية الأولية هي المفضلة من أجل معظم المرضى. تتنبهن ممرات المعالجة بدوام واحد فئة حدود التأثيرات الضارة وغياب التداخلات بين الأدوية المضادة للصرع. وانخفاض الكلفة ومضاوغة أفضل المهاراتم والبروساكتسميد غير مستطمين في النوب الجزئية المركبة.

الجواب = C. من بين كل الأدوية المعروفة السابق عليها كعلاج إضافي تساعد للنوب الجزئية المركبة المعقدة، فإن Leveliracetam أفضل لا يؤثر على الحرائك الدوائية لخصائص الصرع الأخرى. وكذلك فإن خصائصه المخالفة لا تشبه على نحو هام بالأدوية الأخرى. وما أن المهم من مراضعة تداخلات الدواء فإن أي من الأدوية المذكورة يمكن أن يخيف إلى المعاقبة بناء على الحفلة وعلى خصائص المريض. قد يكون من الأفضل التفكير بإيقاف الكاربامازيبين لصالح إضافة اللاموتريجين وذلك إذا كان هناك أي احتمال لأن يكون المريض ضيقاً بصرع معظم أولي باعتباره أنه لا يوجد تقرير بتخليط الدماغ الكهربائي في نص السؤال. إن معالجة الصرع معقدة ويعتمد التشخيص على الفحص المرضية وقد يتطلب إعادة التقييم عندما يفشل العلاج الدوائي أو عندما تزداد النوبات.

16

قصور القلب Heart Failure

أ. نظرة عامة

قصور القلب (Heart Failure (HF هو اضطراب معقد ومتراكم يكون القلب فيه غير قادر على ضخ ما يكفي من الدم لللبية احتياجات الجسم. تتضمن الأعراض الرئيسية الزلة والضعف واحتباس السوائل. ينتج قصور القلب عن ضعف قدرة القلب على الامتلاء أو قذف الدم على نحو كافٍ. يترافق قصور القلب غالباً بزيادة شاذة في حجم الدم والسوائل الخلالية، ومنه المصطلح: قصور القلب الاحتقاني (Congestive Heart Failure). لأن الأعراض تتضمن زلة ناتجة عن الاحتقان الرئوي في قصور القلب الأيسر، ووذمة محيطية في قصور القلب الأيمن. تشمل الأسباب المستبعدة لقصور القلب: الداء القلبي العضلي الشرياني، احتشاء عضلة القلب، الداء القلبي بفورط، التوتر الشرياني، الداء القلبي الصمامي، اعتلال عضلة القلب التوسعي. والداء القلبي الاحتقاني، إن سوء الوظيفة الانقباضية اليسرى التالي لداء القلب التاجي هو تسبباً المسبب الأكثر شيوعاً لقصور القلب حيث يساهم في 70% من جميع الحالات تقريباً. إن عدد المرضى المتخصصين حديثاً بقصور القلب في ازدياد نظراً لأن عدداً أكبر من المصابين باحتشاء العضلة القلبية يتقنون أحياء في الوقت الحالي.

A. دور الآليات الفيزيولوجية المعاوضة في ترقى قصور القلب

إن التعديل المزمن للجملة العصبية الودية ومحور الريتين-أنجيوتنسين-الدوسنرون يترافق مع تغيير في تركيب النسيج القلبي يتميز بفقدان الخلايا العضلية، وضخامة وتليف. يصبح الشكل الهندسي للقلب أقل إهليجية وأكثر كروية فيؤثر على قدرته على العمل كمضخة بكفاءة. يؤدي ذلك إلى تفعيل هرموني عصبي إضافي مشكلاً حلقة معبئة تؤدي إلى الموت إذا لم تعالج.

B. أهداف التدخل الفارماكولوجي في قصور القلب

تهدف المعالجة إلى تخفيف الأعراض وإبطاء ترقى الداء، وتحسين البقاء. ثمة ستة أصناف من الأدوية لها فعالية علاجية: 1) مثبطات جملة الريتين-أنجيوتنسين، 2) محضرات المستقبلات الأدرينية بيتا، 3) المدرات البولية، 4) العوامل المؤثرة في انقباض القلب، 5) موسعات الأوعية المباشرة، و 6) مانعات الألدوستيرون (الشكل 16-1). واعتماداً على شدة قصور القلب والعوامل المتعلقة بالمرضى، فإنه يعطى واحداً أو أكثر من هذه الأصناف الدوائية. تتضمن التأثيرات النافعة للتدخل

الأدوية المستعملة في قصور القلب

محصرات جملة الريتين-أنجيوتنسين

- Captopril
- Enalapril
- Fosinopril
- Lisinopril
- Quinapril
- Ramipril
- Candesartan
- Losartan
- Telmisartan
- Valsartan

ACE مثبطات

محصرات مستقبل الألدوستيرون (ARBs)

محصرات بيتا

- Atenolol
- Carvedilol
- Metoprolol

المدرات البولية

- Bumetanide
- Furosemide
- Hydrochlorothiazide
- Metolazone

الشكل 16.1

ملخص للأدوية المستعملة في قصور القلب.
(يتبع في الصفحة التالية)



الشكل 1.16

ملخص للأدوية المستعملة في قصور القلب.
(نقطة)

الفارماكولوجي لإنقاص الحمل على عضلة القلب، وإنقاص حجم السائل خارج الخاوي، وتحسين القلوصية القلبية، وإبطاء سرعة التغيير الشكلي للقلب، إن معرفة فيزيولوجية العضلة القلبية أمر أساسي في فهم الاستجابات المعاوضة التي يجرها القلب القاصر وفهم تأثيرات الأدوية التي تعالج قصور القلب.

II. فيزيولوجية التقلص العضلي

تستجيب العضلة القلبية على نحو شبيه بالعضلات المساء والهيكلية للتبعية بزوالم استقطاب الغشاء، الذي يتكوّن تقاصر البروتينات القلوصية وينتهي بالارتخاء والعودة إلى حالة الراحة. وخلافاً للعضلات الهيكلية التي تبدي تقلصات متدرجة اعتماداً على عدد الخلايا التي تنقبض، فإن الخلايا العضلية القلبية تتصل فيما بينها على شكل مجموعات تستجيب على التنبيهات كوحدة، فتقلص كلها معاً عندما تنقبض خلية واحدة منها.

A. كمون العمل Action Potential

الخلايا العضلية القلبية قابلة للاستثارة كهربائياً. ولكن خلافاً لخلايا العضلات والأعصاب الأخرى، فإن الخلايا العضلية القلبية تبدي نظاماً منوياً داخلي المنشأ تولّد خلايا متخصصة تالظمة للخلوى متوسّعة في العقدتين الجيبية الأذينية والأذينية البطينية، تمتلك الخلايا القلبية أيضاً كمون عمل طويلاً على غير العادة، ويمكن أن يقسم إلى خمسة أطوار (0-4). يوضح الشكل 2-16 الشوارد الرئيسية المساهمة في استقطاب وزوال استقطاب الخلايا القلبية. تمر هذه الشوارد عبر قنوات في الغشاء الهيوولي العضلي وبالتالي تحدث تياراً. فتفتح وتغلق هذه القنوات في أزمنة مختلفة خلال كمون العمل، ويستجيب بعضها بشكل أساسي لتبدلات التركيز الشاردي، بينما يكون بعضها الآخر حساساً للأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP)، أو للفولتاخ.

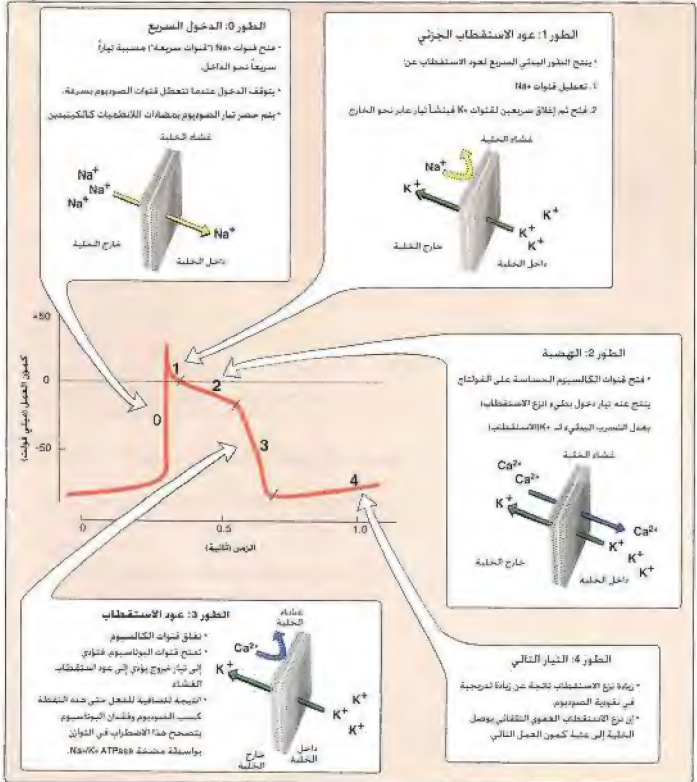
B. تقلص العضلة القلبية

الآليات التقلصية للخلية العضلية القلبية هي الأساس معادلة لتلك التي في العضلات المخلطة. ترتبط قوة تقلص العضلة القلبية مباشرة بتركيز الكالسيوم الحر (غير المرتبط) في الهيوولي، ولذلك فإن العوامل التي تزيد مستويات الكالسيوم (أو تزيد من حساسية الآليات التقلصية للكالسيوم) تؤدي إلى زيادة قوة التقلص (تأثير على التقلص العضلي inotropic effect). (لاحظ، العوامل المؤثرة في التقلص العضلي تزيد من قلوصية القلب بالتأثير المباشر أو غير المباشر على الآليات التي تضبط تركيز الكالسيوم داخل الخلية).

1. **مصادر الكالسيوم الحر داخل الخلية:** هما مصدران: الأول من خارج الخلية، حيث يسبب افتتاح قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولتاخ ارتفاعاً هوريا في الكالسيوم الحر في الهيوولي. الثاني: هو تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيوولية العضلية والميتوكوندريا، والذي يسبب زيادة إضافية لمستوى الكالسيوم في الهيوولي (الشكل 3-16).

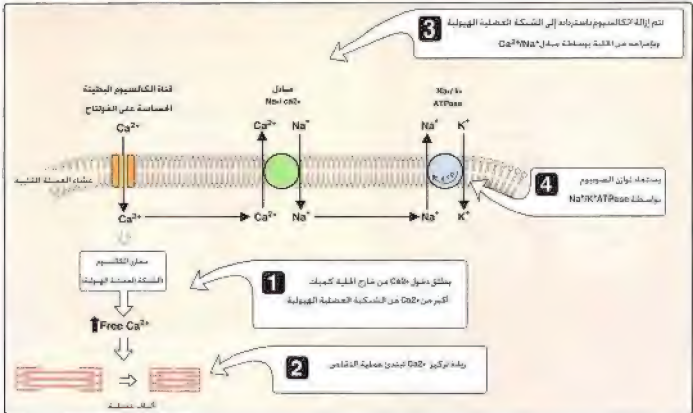
2. **نزع الكالسيوم الحر من العصارة الخلوية:** إذا بقيت مستويات الكالسيوم الحر في الهيوولي عالية فإن العضلة القلبية ستكون بحالة تقلص مستمر وإن تبدي تقلصاً دورياً. هناك طريقتان لإزالة الكالسيوم:

a. **تبادل صوديوم-كالسيوم:** تتم إزالة الكالسيوم بواسطة تفاعل تبادل صوديوم-كالسيوم الذي يبادل بشوارد الكالسيوم بشوارد الصوديوم بشكل عكوس عبر



الشكل 2.16

كمون العمل في ليف بوركنجي. $\text{ATPase} = \text{أدينوزين ثلاثي الفوسفات آتبياز}$.



الشكل 3.16

الحركات الشاربية أثناء تقلص عضلة القلب. $\text{ATPase} = \text{أدينوزين ثلاثي الفوسفات أنجياز}$.

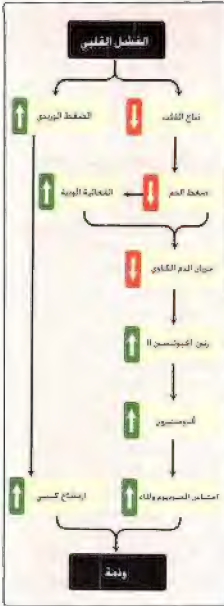
الغشاء الخلوي (الشكل 3-16). هذا التداخل بين حركة شوارد الكالسيوم والصوديوم هاماً، فتبدلات الصوديوم داخل الخلوي يمكن أن تؤثر على مستويات الكالسيوم الخلوية.

b. فيقل الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية والميتوكوندريا، يعاد انتقاط الكالسيوم أيضاً من قبل الشبكة الهيولية العضلية والميتوكوندريا. يتواجد أكثر من 99% من الكالسيوم داخل الخلية في هذه العضيات، وإن تحركاً معتدلاً فيما بين هذه المخازن والكالسيوم الحر يمكن أن يؤدي إلى تبدلات كبيرة في تركيز الكالسيوم الحر في الهيولى.

C. الاستجابات الفيزيولوجية المعاوضة في قصور القلب

يحدث قصور القلب ثلاث آليات معاوضة رئيسية لتحسين نتاج القلب (الشكل 16-4). وبالرغم من الفائدة الأولية لهذه التبدلات فإنها بالمحصلة تسبب تدهوراً إضافياً في الوظيفة القلبية.

1. ازدياد الفعالية الودية: تتحسن مستقبلات الضغط، انخفاض ضغط الدم فتشغل الجبهة العصبية الودية التي تنبه بدورها المستقبلات بيتا الأدرينية في القلب، ينتج عن ذلك ازدياد سرعة القلب وتقلص أكبر في عضلة القلب (الشكل 16-4). إضافة لذلك، يعزز التقيض الوعائي (بتوسيع أتما 1) العودة الوريدية ويزيد من العمل القلبي للقلب. هذه الاستجابات المعاوضة تزيد من عمل القلب، وبذلك يمكن أن تؤدي إلى المزيد من التدهور في الوظيفة القلبية.



الشكل 4.16

العواقب القلبية الوعائية لقصور القلب.

2. **تفعيل جملة ريئين - أنجيوتنسين:** إن نقص ناتج القلب يقلص من الجريان الدموي للكافية فيحرض إطلاق الريتين الذي ينتج عنه ازدياد تشكل الأنجيوتنسين II وإطلاق الألدوستيرون. يؤدي ذلك إلى ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية واحتباس الصوديوم والماء. يزداد حجم الدم، ويزداد عود الدم إلى القلب. إذا لم يكن القلب قادراً على ضخ هذا الحجم الإضافي، فإن الضغط الوريدي يزداد وتحدث وذمة محيطية ورئوية (الشكل 4-16). تزيد هذه الاستجابات المعاوضة من عمل القلب ولذلك يمكن أن تساهم في المزيد من التدهور في الوظيفة القلبية.

3. **ضخامة العضلة القلبية:** يزداد حجم القلب وتتوسع الحجرات وتصبح أكثر مروية. يؤدي شد Stretching عضلة القلب إلى تقلص أقوى في القلب. إلا أن التطاول المفرط في الألياف يؤدي إلى تقلصات أضعف. حيث يؤدي هذا التشكيل الهندسي إلى تلاشي القدرة على ضخ الدم. يدعى هذا النمط من فشل القلب فشل أنقباضي وهو نتيجة لعدم قدرة البطين على ضخ الدم بفعالية. وعلى نحو أقل شيوعاً قد يعاني مريض القصور القلبي من خلل وظيفي انقباضي، ويعبر هذا المصطلح على نقص قدرة البطينين على الارتخاء واستيعاب الدم نتيجة تبدلات بنيوية، مثل الضخامة Hypertrophy. إن تسمك جدار البطين ومن ثم تناقص حجم البطين يقلص من قدرة العضلة القلبية على الارتخاء. وفي هذه الحالة لن يمتلئ البطين على نحو كافٍ، ويطلق على عدم كفاية التفريغ القلبي قصور القلب الانقباضي - الذي يعد ملبحاً شائعاً لقصور القلب عند النساء المسنات. يتميز الخلل الوظيفي الانقباضي في شكله الصرغ بعلامات وأعراض قصور القلب بوجود وظيفة طبيعية للبطين الأيسر، ولكن في قصور القلب عادة ما يحدث الاعتلالان الانقباضي والانقباضي معاً.

D. القصور القلبي اللامعاض D. Compensated HF

إذا أعادت الآليات المذكورة أعلاه ناتج القلب بدرجة كافية، عندئذ يقال بأن القصور القلبي معاوض. ولكن هذه المعاوضات تزيد عمل القلب وتساهم في تدهور إضافي في أدائه. إذا فشلت الآليات التلاؤمية في المحافظة على الناتج القلبي فتنجح عندئذ أمام قصور قلبي لامعاض.

E. الاستراتيجيات العلاجية في قصور القلب

يتم تدبير قصور القلب نموذجياً بإتقان النشاط الفيزيائي، وإنقاص الوارد القوتي من الصوديوم (إلى أقل من 1500 ملغ/يوم)، معالجة المشاكل المرضية المرافقة، والاستعمال الحكيم للمدرات البولية ومثبتات جملة ريئين-أنجيوتنسين والعوامل المؤثرة في التقلص العضلي. وإن أمكن، يجب اجتناب الأدوية التي يمكن أن تساهم في القصور القلبي مثل مضادات التهاب غير الستيرويدية، الكحول، حاصرات قنوات الكالسيوم وبعض الأدوية المضادة للاختلالات. يشتكي مريض قصور القلب من زلة تنفسية جهدية، وزلة تنفسية اضطجاعية، وزلة ليلية انتفاخية، وتعب، وذمة معتمدة (مسايرة للجاذبية).

III. مثبتات جملة الريتين - أنجيوتنسين

يسبب قصور القلب تفعيل جملة ريئين-أنجيوتنسين من خلال الآليات التالية: 1) ازدياد تحسّر الريتين من الخلايا المجاورة الكثيرة في الشريكات الموزدة الكلوية الذي يحدث كاستجابة لنقص ضغط الإرواء الكلوي التالي لفشل القلب، 2) يتدخّر إطلاق الريتين

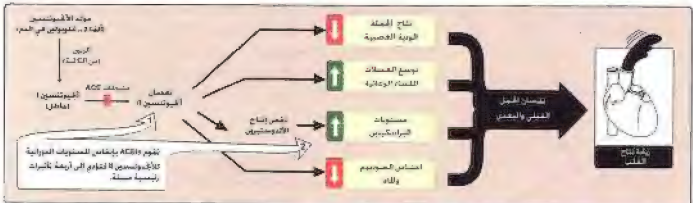
من الجهاز المجاور للقلب يتنبه الودي، إن إنتاج الأنجيوتنسين II -مقبض وعائي قوي- وما يتلوه من تنبيه إطلاق الألدوستيرون الذي يعمل على احتباس الملح والماء يؤديان إلى زيادة في كل من الحمل القلبي والبعدي للقلب وهي مميزة لقصور القلب، إضافة لذلك، تمتلك المستويات العالية من الأنجيوتنسين II والألدوستيرون تأثيرات مباشرة حاسمة على عضلة القلب تساعد على إعادة التشكيل الهيكلي والتليف وحدوث تبدلات انتهابية.

A. مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) هي العوامل المختارة في قصور القلب. تحصر هذه الأدوية الإنزيم الذي يشغل أنجيوتنسين I ليشكل المقبض الوعائي القوي أنجيوتنسين II (الشكل 5-16). تقص هذه العوامل أيضاً من سرعة تفعيل الهرماديكسين، (لاحظ: يحدث التوسع الوعائي نتيجة للتأثيرات المشتركة لتقصص التقبض الوعائي الناتج عن نقص مستويات الأنجيوتنسين II والتأثير الموسع الوعائي للبراديكنين المتزايد). ويقلل من مستويات الأنجيوتنسين II الدورانية، فإن ACEI تقص أيضاً من إفراز الألدوستيرون فينتج عنه نقص احتباس الصوديوم والماء.

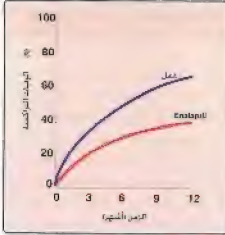
1. **أفعالها القلبية:** تقص مثبطات ACE المفاومة الوعائية والتوتر الوريدي وضغط الدم، فتسبب ازدياداً في إنتاج القلب (الشكل 5-16). تقص مثبطات ACE أيضاً من زيادة الإيبينفرين والألدوستيرون التي يتواسطها الأنجيوتنسين II والمساهمة في قصور القلب. تحسن مثبطات ACE العلامات والأعراض السريرية عند المصابين الذين يتناولون الثيازيدات أو مدرات العروة و/أو الديجوكسين. إن استعمال مثبطات ACE في معالجة قصور القلب ينقص على نحو هام من المراضة والوفيات، يبدي الشكل 6-16 مثلاً بأن Enalapril (مثبط ACE) ينقص الوفيات التراكمية عند المصابين بقصور القلب الاحتقاني. (لاحظ: ينتج نقص الوفيات بشكل رئيسي عن نقص الموت بقصور القلب المتروقي). تنقص المعالجة بـ Enalapril أيضاً من الموت باضطراب النظم، واحتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية، ثم الحصول على مضطبات مماثلة باستعمال مثبطات ACE أخرى.

2. **الاستطيات:** يمكن استعمال مثبطات ACE كعلاج مفرد عند المصابين بزلّة جهدية خفيفة ولا يبدون أعراض وعلامات قرحط العمل الحجمي. تقيد مثبطات ACE في إتخاص قصور القلب عند المرضى المعرضين الذين يكون كسر القذف Ejection Fraction لديهم أقل من 35% (خلل وظيفة البطين الأيسر). يستفيد المرضى حديثو



الشكل 5.16

تأثيرات مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs).



الشكل 6.16

تأثيرات الإنالابريل على الوفيات عند المرضى
المصابين بقصور القلب الاحتقاني.

الإصابة أيضاً من المعالجة طويلة الأمد بمثبط ACE، وتبدو المنفعة عظيمة عند المرضى ذوي كسر القذف المنخفض. تستلزم المعالجة المبكرة بمثبطات ACE عند مرضى قصور القلب يجمعهم مرحلة، مع أو بدون أعراض، ويجب البدء بالمعالجة فوراً بعد احتشاء عضل القلب. (راجع ص 221 من أجل استعمال مثبطات ACE في معالجة ارتفاع الضغط).

3. **الحرائك الدوائية:** تمتص جميع مثبطات ACE بدرجة كافية ولكن على نحو غير تام بعد إعطائها فمياً. قد ينقص وجود الطعام من امتصاصها، لذلك يجب أن تؤخذ على معدة فارغة. إن مثبطات ACE، ما عدا الكابتوبريل، هي طلائع دوائية تتطلب التفعيل بالحلمة بواسطة إنزيمات كبدية. إن الإطراح الكلوي للجزء الفعال يعد هاماً لمعظم مثبطات ACE، ويستثنى من ذلك ألفونديوبريل. الأعمار النصفية البلازمية للمركبات الفعالة تتراوح بين 12-2 ساعة، على الرغم من أن تثبيط ACE قد يكون أطول بكثير. المركبات الجديدة مثل Fosinopril و Ramipril تتطلب فقط جرعة واحدة يومياً.

4. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن هبوط الضغط الانتصابي، قصور كلية. فرط بوتاسيوم الدم، الوذمة الوعائية، وحقن مسندتين في الفم. إن احتمال حدوث انخفاض الضغط العرضي بفعل مثبط ACE يتطلب مراقبة دقيقة، يجب عدم استعمال مثبطات ACE عند النساء الحوامل لكونها سامة للجنين (Fetotoxic).

B. محصرات مستقبل الأنجيوتنسين (ARBs)

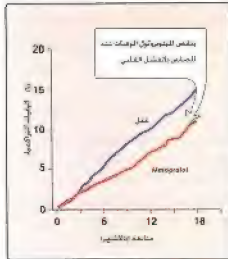
محصرات مستقبل الأنجيوتنسين هي مركبات تغير بيتيدية، فعالة فمياً، وهي معاكسات تنافسية قوية جداً لمستقبل الأنجيوتنسين I، إن اللوسارتان Losartan هو النموذج الدوائي الرئيسي لهذه المحصرات. تمتلك محصرات مستقبل الأنجيوتنسين ميزة يكونها محصرة تامة لفعل الأنجيوتنسين، بينما مثبطات ACE تثبط فقط الأثر الممسؤل عن إنتاج الأنجيوتنسين II، وكذلك فإن ARBs لا تؤثر على مستويات البراديكينين. وعلى الرغم من تشابه أفعال ARBs مع أفعال مثبطات ACE، فهما ليسا متماثلان علاجياً. مع ذلك تعتبر ARBs بديلة عن مثبطات ACE عند المرضى الذين لا يتحملونها.

1. **الأفعال القلبية الوعائية:** تم المصادفة على جميع محصرات مستقبل الأنجيوتنسين من أجل معالجة ارتفاع ضغط الدم اعتماداً على فعاليتها أفعالاً في خفض ضغط الدم وإنقاص الوفيات والمراضة المرافقة لارتفاع ضغط الدم، وكما أشير آنفاً، تستعمل في قصور القلب كبديل عن مثبطات ACE عند المرضى الحاصلين بسعال شديد أو وذمة وعائية.

2. **الحرائك الدوائية:** جميع ARBs فعالة فمياً وتطلب فقط جرعة واحدة يومياً. اللوسارتان هو الدواء الأول المستعمل في هذه المجموعة، ويختلف عن الأدوية الأخرى بأنه يخضع لاستقلاب كبدي بالمرور الأولي شديد، متضمناً تحويله إلى مستقبل فعال. للأدوية الأخرى مستقبلات عاطلة، وتطرأ الأدوية ومستقبلاتها في البول والبراز؛ وتختلف النسبة لكل دواء. وجميعها ذات ارتباط عالي بالبروتين البلازمي (أكثر من 90%)، باستثناء Candesartan الذي يمتلك حجم توزيع كبير.

3. **التأثيرات الضائرة:** تمتلك محصرات مستقبل الأنجيوتنسين تأثيرات ضائرة مشابهة لمثبطات ACE، ولكن ARBs لا تسبب السعال. يمنع استعمال ARBs عند الحامل.

IV. محصرات بيتا β -Blockers



الشكل 16.7

الوفيات التراكمية عند المصابين بقصور القلب الاحتقاني بالعلاج بالغفل أو الميتوبرولول

على الرغم من أن إعطاء أدوية ذات فعل سلبي على التقلص العضلي عند مريض القصور القلبي يبدو غير منطقي، فقد أوضحت العديد من الدراسات السريرية تحسُّن الوظيفة الانقباضية ومعاكسة التغير الهنوي عند المرضى المعالجين بمحصرات بيتا. تأتي هذه المنفعة على الرغم من تفاقم الأولي للأعراض أحياناً، وتزرى (جزئياً) إلى قدرتها على منع التبدلات التي تحدث بسبب التثبيط المزمن للجذلة العصبية الودية، والذي يتضمن نقصان سرعة القلب وتثبيط إطلاق اليرتين. أيضاً، تمنع محصرات بيتا التأثيرات المؤذية للأنوريبينفرين على الألياف العضلية القلبية، فتمنع حدوث إعادة التشكيل والضخامة والموت الخلوي. تمت المصادقة على استعمال اثنين من محصرات بيتا في قصور القلب Metoprolol و Carvedilol. مديد التأثير، الكارفيندولول هو معاكس غير انتقائي لمستقبلات بيتا ويحصر أيضاً مستقبلات ألفا، بينما الميتوبرولول هو معاكس انتقائي لبيتا 1. [شرحت فارماكولوجية محصرات بيتا بالتفصيل في الفصل 7]. يوصى بمحصر بيتا لجميع المصابين بمرض قلبي ما عدا أولئك ذوي الاختلال العالي وليس لديهم أعراض أو أولئك المصابين بقصور قلبي حاد. Metoprolol و Carvedilol بنقصان من المضاعفات والوفيات المتعلقة بقصور القلب، يجب بدء المعالجة بجرعات منخفضة وتزداد تدريجياً إلى الجرعات الفعالة اعتماداً على تحمل المريض. إن المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم سيحصلون أيضاً وبشكل واضح على فوائد إضافية من محصر بيتا. يظهر الشكل 16-7 التأثير النافع للمعالجة بالميتوبرولول عند المصابين بقصور قلبي.

IV. المدرات البولية Diuretics

المدرات البولية تخفف الاحتقان الرئوي والكوذمة المحيطية، ويُفيد أيضاً في إنقاص أعراض فرط الحمل الحرجي بما فيها الزلة الانتضابية والزلة الليلية الانقباضية. تنقص المدرات حجم البلازما وبالتالي تنقص العمود الهيدرولي للقلب (العمل القلبي)، وهذا يقلل العمل المطلوب من القلب وحاجته من الأكسجين. قد تنقص المدرات أيضاً العمل البعدي بإنتفاخها لحجم البلازما. وبالتالي تنقص ضغط الدم. تعتبر المدرات الثيازيدية مدرات خفيفة ونقد نجاعتها إذا كانت تصفية الكرياتين أقل من 50 مل/د. تستعمل مدرات العروة عند المرضى الذين يتطلبون إداراً شديداً وعند المصابين بالقصور الكلوي. لاحظ: الجرعة المفرطة من مدرات العروة قد تؤدي إلى نقص شديد في حجم الدم.

V. موسعات الأوعية المباشرة Direct Vasodilations

يؤدي توسيع الأوعية الدموية الوريدية إلى تناقص الحمل القبلي للقلب من خلال زيادة الاستيعاب الوريدي، بينما تنقص الموسعات الشريانية من المقاومة الشريانية الجهازية فتقلص العمل البعدي. النترات Nitrate هي موسعات وريدية شائعة الاستخدام عند مرضي قصور القلب الاحتقاني. إذا لم يتحمل المريض منبهات ACE أو محصرات بيتا، فغالبا ما يعطى مشاركة للهيدرازين مع الأيزوسوربايد ثنائي النترات. لاحظ: يجب اجتناب استخدام محصرات الكالسيوم عند المصابين بقصور القلب.

VII. الأدوية المؤثرة في التقلص العضلي Inotropic Drugs

العوامل الإيجابية المؤثرة في التقلص العضلي Positive Inotropic Agents تحسّن من تقلص عضلة القلب فتزيد نتاجه. ومع أن آليات عملها مختلفة، فإن التأثير التقلصي في كل حالة ينجم عن ازدياد تركيز الكالسيوم في الهولي والذي يعزّز قوسية عضلة القلب.

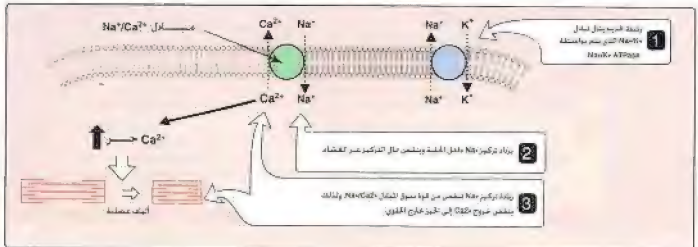
A. الديجيتال Digitalis

غالباً ما تسمى الغليكوزيدات القلبية بالديجيتال *digitalis* أو الغليكوزيدات الديجيتالية، لأن معظمها يستخرج من نبات الديجيتال (*foxglove*). إنها مجموعة مركبات متشابهة كيميائياً تزيد من قلووية عضلة القلب ولذلك تستعمل بشكل واسع في معالجة قصور القلب. وعلى نحو مشابه لمضادات النظم المذكورة في الفصل 17 فإن الغليكوزيدات القلبية تؤثر على جريان شوارد الصوديوم والكالسيوم في عضلة القلب، فتزيد تقلص عضلة الأذينة والبطين (فعل إيجابي في التقلص العضلي). تهدي الغليكوزيدات القلبية اختلافاً قليلاً بين الجرعة الفعالة علاجياً والجرعات السمية أو حتى المميتة. ولذلك تمتلك هذه الأدوية منسباً علاجياً منخفضاً. الدواء الأكثر استعمالاً هو Digoxin.

1. آلية الفعل.

أ. تنظيم تركيز الكالسيوم في العصارة الخلوية، إن تراكيز الكالسيوم داخل العصارة الخلوية في نهاية التقلص يجب أن تكون منخفضة حتى ترتخي عضلة القلب. لعب مبادل $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ دوراً هاماً في هذه العملية بإخراج Ca^{2+} من الخلية العضلية من خلال مبادلتها بـ Na^+ (الشكل 16-8). إن مدرج تركيز كل من هاتين الشاركتين هو محدد رئيسي للحركة الصافية للشوارد. تتبطل الغليكوزيدات القلبية قدرة الخلية العضلية على ضخ شوارد الصوديوم Na^+ بشكل فعال إلى خارج الخلية فينقص مدرج تركيز Na^+ وتنقص بالتالي قدرة مبادل $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ على تحريك الكالسيوم إلى خارج الخلية. أيضاً، تتم مبادلة Na^+ العالي داخل الخلية بـ Ca^{2+} خارج الخلية بواسطة مبادل $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ فيزيد من Ca^{2+} داخل الخلية. ولأن المزيد من Ca^{2+} يحتبس داخل الخلية، تحدث زيادة صغيرة ولكن مهمة فيزيولوجياً في Ca^{2+} الحرة الذي سيكون متاحاً في الدورة التقلصية التالية لعضلة القلب. وإذا تم تثبيط إنزيم Na^+/K^+ ATPase بشدة فإن المدرج الشاردي يضطرب كثيراً وقد يحدث اضطراب في نظم القلب.

ب. ازدياد قلووية العضلة القلبية، إن إعطاء الغليكوزيدات القلبية يزيد من قوة التقلص القلبي، مسبباً نتاجاً قليلاً مشابهاً للقلب الطبيعي (الشكل 16-9). تؤدي زيادة تقلص العضلة القلبية إلى تناقص في حجم نهاية الانقباض، فتزيد بذلك

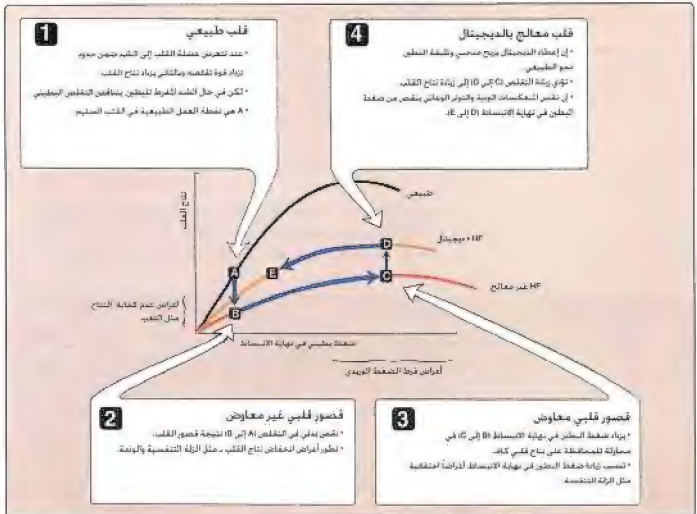


الشكل 16-8.

آلية فعل الغليكوزيدات القلبية، أو الديجيتال - ATPase = أمينوزين ثلاثي الفوسفات أميناز.

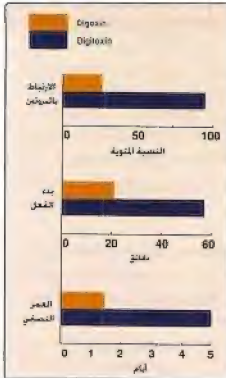
من كفاءة النقل (ازدياد كسر القذف)، يؤدي تحسن الدوران إلى تناقص الضخامة البودية التي تنقص بدورها من المقاومة المحيطية. تسبب هذه التأثيرات معاً نقصاً في سرعة القلب، يتميز أيضاً التوتر المهيمن فتتقص سرعة القلب ونقل عضلات العضلة القلبية من الأكسجين. [لاحظ: أن التأثير الإيجابي في النقل العضلي للديجيتال في القلب الطبيعي يتناقص مع المتعكسات الذاتية المعوضة].

2. **الاستعمالات العلاجية:** تستطب المعالجة بالديجيتال عند المصابين بخل وظيفي انقباضي شديد في البطين الأيسر بعد البدء بمثبط ACE والمدر اليولي. لا يستطب الديجوكسين عند المصابين بقصور قلبي أتمسائي أو قصور قلبي أيمن، أما استطبائه الرئيسية فهي قصور القلب والرجفان الأذيني. الدوبوتامين هو دواء آخر مؤثر في النقل العضلي، وقد يعطى وريدياً في المشفى، ولكن في الوقت الحاضر لا يوجد أدوية فعوية جيدة تؤثر في النقل العضلي بنسوى الديجوكسين. إن المصابين بقصور قلبي خفيف إلى معتدل يستجيبون غالباً على المعالجة بمثبطات ACE والمدرات، ولا يحتاجون إلى الديجوكسين.



الشكل 9.16

منحنيات الوظيفة البطينية في القلب الطبيعي والفشل القلبي (HF) والفشل القلبي المعالج بالديجيتال.



الشكل 10.16 مقارنة خصائص الديجوكسين والديجيتوكسين.



الشكل 11.16 الآلية المتداخلة مع الديجوكسين والجليكوزيدات الأخرى.

3. **الحراك الدوائية:** تمتلك جميع الجليكوزيدات القلبية الأفعال الفارماكولوجية نفسها، ولكنها تختلف في الفاعلية والحراك الدوائية (الشكل 10-16). الديجوكسين هو الديجيتال الوحيد المتوفر في الولايات المتحدة، ويتميز بقوة تأثيره وحاشاش الأمان الضيق وطول عمره النصفي (~ 36 ساعة). يطرح الديجوكسين بشكل رئيسي عبر الكلية وبدون تبدل، ويتطلب ضبط الجرعة اعتماداً على تصفية الكرياتينين. وللديجوكسين حجم توزيع كبير بسبب تراكمه في العضلات، تطبق جرعة تحميل عندما يتطلب الأمر دجثة حادة. أما Digitoxin فله عمر نصفي أطول بكثير ويستقلب بشكل كبير في الكبد قبل أن يطرح في البول، ولذلك قد يتطلب وجود مرض كبدي إنقاص جرعته.

4. **التأثيرات الضائرة:** تعتبر سمية مركبات الديجيتال إحدى أكثر الارتكاسات الدوائية الضائرة مشاهدة، غالباً ما يتم تدبير التأثيرات الجانبية بإيقاف المعالجة بالجليكوزيدات القلبية، وقياس مستويات بوتاسيوم المصل (نقصان البوتاسيوم يبرز خطورة السمية القلبية)، وإعطاء البوتاسيوم إذا دعت الحاجة له. وعموماً، يوجب نقص البوتاسيوم المصلي ثلاثسماً بالديجوكسين. يجب مراقبة مستويات الديجوكسين بدقة عند وجود قصور كلوي، وقد يكون ضبط الجرعة ضرورياً. قد تسبب السمية الشديدة تسرع قلب بطيئ والذي قد يتطلب إعطاء مضادات اللانظميات واستعمال أضداد الديجوكسين (Fab المناعي للديجوكسين) الذي يرتبط بالداء ويعطله. تشمل التأثيرات الضائرة ما يلي:

- تأثيرات قلبية: التأثير القلي السالح هو اضطراب النظم الذي يتميز ببطء التوصيل الأذيني البطيني المترافق بلانظميات أذينية. إن انخفاض البوتاسيوم داخل الخلية هو العامل الرئيسي المؤهب لهذه التأثيرات.
- التأثيرات المعوية المعوية: من التأثيرات الضائرة الشائعة: القيء الغثيان والإقياء.
- التأثيرات العصبية المركزية: صداع، غث، تخليط، تعيم الرؤية، وتبدل إدراك الألوان، رؤية هالات وأجسام سوداء.

5. عوامل تؤهب للانسمام بالديجيتال

- اضطراب الكهرليات: قد يؤهب نقص بوتاسيوم الدم لاضطراب نظم شديد. يشاهد نقص بوتاسيوم المصل بشكل أكبر عند الذين يتناولون المدرات المثازيدية أو مدرات المروة. ويمكن الوقاية من ذلك عادة باستعمال المدرات الحافظة للبوتاسيوم أو تناول المستحضرات الحاوية على كلوريد البوتاسيوم، إن كلاً من فرط كالسيوم الدم ونقص مغنيزيوم الدم يؤهب للانسمام بالديجيتال.
- الأدوية: إن كلاً من Amiodarone, Quinidine, Verapamil يسبب انسماماً بالديجوكسين، بإزاحة الديجوكسين من مواقع الارتباط البروتينية التنمجية ومنافسة الديجوكسين على الإطراح الكلوي. كنتيجة لذلك، قد تزداد مستويات الديجوكسين البلازمية من 70-100% مما يتطلب ذلك إنقاص الجرعة. تزداد سمية الديجوكسين باستعمال المدرات البولية الطارحة للبوتاسيوم، والستيرويدات القشرية، والعديد من الأدوية الأخرى (الشكل 11-16). كما يعد كل من قصور الدرقية، ونقص الأكسجة، وقصور الكلية، والتهاب عضلة القلب، من العوامل المؤهبة للانسمام بالديجوكسين.

B. مقلدات بيتا الأدرينية β -Adrenergic agonists

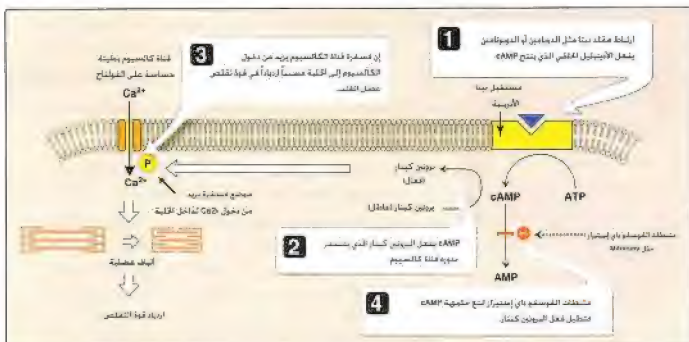
إن تنبيه بيتا الأدريني يحسن الأداء القلبي بتأثيراته الإيجابية على التقلص العضلي القلبي وإحداث التوسع الوعائي. الدوبوتامين Dobutamine هو الدواء الأكثر استعمالاً من العوامل الأخرى، ويسبب ازدياداً في الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) داخل الخلية والذي ينتج عنه تفعيل البروتين كيناز. تعتبر قنوات الكالسيوم الطبيعية مقراً هاماً للفسفرة بالبروتين كيناز. عندما تتم الفسفرة يزداد دخول شاردة الكالسيوم إلى داخل الخلايا العضلية القلبية فيعزز التقلص (الشكل 12-16). يجب إعطاء الدوبوتامين بالتسريب الوريدي ويستعمل على نحو رئيسي في قصور القلب الحاد في المشفى.

C. مثبطات فسفو داي إستراز Phosphodiesterase Inhibitors

Amrinone و Milrinone هما مثبطان للفسفو داي إستراز ويزيدان تركيز cAMP داخل الخلية (الشكل 12-16). ينتج عن ذلك ازدياد في الكالسيوم داخل الخلية وبالتالي تزداد القلوصية القلبية، كما سبق ذكره في مقلدات بيتا الأدرينية. قد تترافق المعالجة المديدة بالأمريونين أو المايرينون بازدياد كبير في اختطار الوفاة، إلا أن الاستعمال قصير الأمد لـ Milrinone الوريدي لا يترافق بازدياد الوفيات، وقد يتم الحصول على بعض الفائدة العرضية عندما يستعمل في قصور قلبي معتمد.

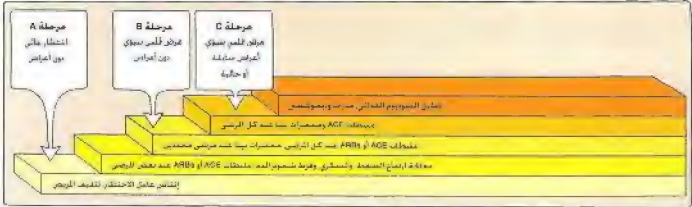
VIII. سبيرونولاكتون Spironolactone

إن المرضى المصابين بمرض قلبي متقدم لديهم مستويات عالية من الألدوستيرون نتيجة تنبيه الأنجيوتنسين الازدياد نقصان التصفية الكبدية لهذا الهرمون. سبيرونولاكتون



الشكل 12.16

مواقع تأثير مقلدات بيتا الأدرينية على عضل القلب.



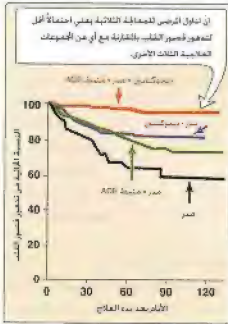
الشكل 13.16

الخيارات العلاجية تختلف مراحل قصور القلب ACE: الإنزيم تحول للأجيونتنسين. ARB: مُضمرات مستقبل الأجيونتنسين المرحلة D (الأعراض المتعددة التي تتطلب تدخلات خاصة) غير ظاهرة في هذا الشكل.

هو معاكس مباشر للألدوستيرون، يمنع احتباس الملح، ويقي من تضخم عضلة القلب وتقص بوتاسيوم الدم. يجب الاحتفاظ بالمعالجة بالسيبرونولكتون للحالات الأكثر تقدماً من قصور القلب، وبما أنه يعزز احتباس البوتاسيوم، فيجب على المرضى عدم تناول مستحضرات البوتاسيوم. تشمل تأثيراته الضائرة اضطرابات معدية كالتهاب المعدة والقرحة الهضمية، وتأثيرات عصبية مركزية كالنوم والتخليط، وشذوذات صماوية كالتهدي، ونقص الرغبة الجنسية وعدم انتظام الحيض.

IX. وصف العلاج

صنف الخبراء قصور القلب إلى أربع مراحل من الأقل شدة إلى الأكثر شدة. يظهر الشكل 13-16 إستراتيجية المعالجة باستخدام هذا التصنيف والأدوية الموصوفة في هذا الفصل. لاحظ أنه عندما يترقى المرض يُبدئ المعالجة المتعددة، بالنسبة للمرضى الذين لديهم قصور قلب صريح فإن مصادر العروة توصف أولاً لتخفيف علامات وأعراض فرط الحجم، كالتقليل من السوائل، أما مضطبات ACE (أو إذا لم يتم تحملها، ARBs) فتضاف بعد استنفاد الفائدة القصوى من المدرات. أربع الجرعة بشكل تدريجي إلى المقدار الأكثر تحملاً و/أو الذي يُحدث النتائج القلبية الأمثل. على حاصرات بيتا بعد أن يستقر المريض على مضطبات ACE وتبدأ بجرعات منخفضة تزداد تدريجياً إلى المقدار الأمثل. يعطى الديجوكسين عند المرضى الذين تستمر لديهم أعراض قصور القلب بالرغم من المعالجة الدوائية المتعددة. مثلاً، يبدئ الشكل 14-16 أن المعالجة بالديجوكسين + مدر + مضطبات ACE عند مرضى قصور القلب هي أفضل من المعالجة بالمدرات لوحدها، أو بمدر + ديغوكسين أو مضطبات ACE.



الشكل 14.16

استعمال الأدوية المتعددة في معالجة فشل القلب، ACE - الإنزيم تحول للأجيونتنسين.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1. 16. يمتلك الديجيتال فائداً كبيراً عموماً على التراكيز داخل الخلوية لشوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم. هذه التأثيرات تنجم عن الديجيتال الذي يثبث:
- ATPase. A للتيكس الهوليوية العضلية.
 - ATPase. B Na^+/K^+ لغشاء الخلية العضلية.
 - خوسو داي إستيراز القلبية. C
 - مستقبلات β_1 القلبية. D
 - تحرر الريتين من الجهاز المجاور للكبب. E

الجواب B. ترتبط الفلوكورينات القلبية بـ Na^+/K^+ ATPase وتختصر تعلقها باليوني إلى إزاحة الصوديوم داخل الخلية. ينتج عن نقص سال لتركيز الصوديوم نقص خروج الكالسيوم خارج الخلية عبر مضاميل $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ الغليكوبروتينات القلبية لا ترتبط بـ Ca^{2+} ATPase كما لا تملك تأثيراً مباشراً معلى الفسفرة داي إستيراز أو على فسفولفات ببتا 1 أو على إطلاق الريتين.

الجواب E. الميتوبولول هو مضامك انتقالي لببتا 1 ويضع إزاحة سريعة القلب وإطلاق الريتين الذي ينجم عن تثبيد البوي الذي يحدث كمعاضدة لتثبيد نواج القلب الفاس. إيثالابيل هو مضبط AOE بزد إطلاق الريتين بربيد الميتوئاسن الفلوسية الفلوسية ولكنه لا يبطئ سرعة القلب ولا يتداخل بإطلاق الريتين. ينقص الديجوكسين سرعة القلب بتثبيد تأثيراته الحافكية للصمهم ولكنه لا ينقص إطلاق الريتين.

16. 2. إن الزيادة المعاضدة التي تحدث في سرعة القلب وإطلاق الريتين في قصور القلب يمكن الأقلال منها بأي من الأدوية التالية:

- Millinone. A
- Digoxin. B
- Dobutamine. C
- Enalapril. D
- Metoprolol. E

الجواب D. يمتلك الفوروزيميد القدرة على توسيع الأوعية في سياق قصور القلب الحاد وسحرت أيضاً سائل البؤهة ويعزز إبطاها. يزيد الميتوئاسن من الفلوسية ولكنه لا يخفف وبة البرلة الديجوكسين يؤثر ببطء شديد وليس له تأثير موسع للأوعية. ميتوكسيميدول ينقص الضغط الطرولي ويسبب تسرع قلبي العكسي. السبيرونولاكتون لا يخفف وبة البرلة الحادة.

3. 16. مريض عمره 58 عاماً قبل في المستشفى بقصور قلبي حاد ووذمة رئة. أي من الأدوية التالية أكثر فائدة في معالجة وذمة الرئة؟

- Digoxin. A
- Dobutamine. B
- Furosemide. C
- Minoxidil. D
- Spironolactone. E

الجواب A. إن إفصان تراكيز الديجوكسين اللازمة عند مريض متسهم بنفسه بعد أسابيعاً وجوياً ويمكن أن يتم بإعطائه أضداد الديجوكسين يمكن أن يرفع تراكيز البوتاسيوم في حال استشفائها ولكن ليس أكثر من 4 ميلي مولي. تعيد الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي عند إعطائها لها ولكن ليس في هذه الحالة. استخدام الصدمة الكهربائية يفيد فقط إذا حدث رجفان بطلي.

4. 16. مريض عمره 46 عاماً قبل في قسم الإسعاف، وكان قبل ثلاث ساعات من وصوله إلى المستشفى قد تناول أكثر من 90 قرصاً من الديجوكسين (كل قرص 0.25 ملغ). يتبعه كان 60-50 منوية بالدقيقة، وأظهر مخطط كهربية القلب حصاراً قلياً من الدرجة الثالثة، أي معاً يلي يعتبر المعالجة الأكثر أهمية لتبدأ بها عند هذا المريض؟

- Digoxin Immune Fab. A
- أصلا البوتاسيوم. B
- Lidocaine. C
- Phenytoin. D
- D-C Cardioversion. E

D-C cardioversion. E تقوم نظم القلب بالصدمة الكهربائية.

1. نظرة عامة

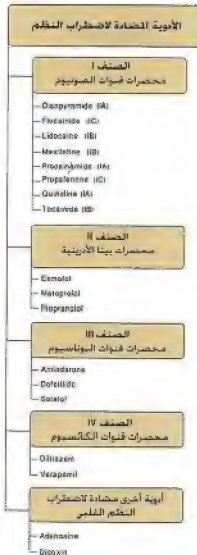
على عكس العضلات الهيكلية التي تتقلص فقط، عندما تتلقى التنبيهات، فإن القلب يحتوي على خلايا متخصصة تصنف بالتلقائية Automaticity، حيث يستطيع القلب توليد كمونات عمل نظامية داخلية المنشأ في غياب المنبه الخارجي. تختلف هذه الخلايا الناعمة للعضلي Pacemaker عن الخلايا العنصلية القلبية الأخرى بحدوث زوال استقطاب بطيء وعفوي خلال الانبساط (الطور 4) تاجم عن دخول تيار إيجابي محمول مع تدفق شوارد الصوديوم والكالسيوم. إن زوال الاستقطاب هذا هو أسرع ما يكون في العقدة الجيبية الأذينية (SA) (التي تعد الموضع البدئي الطبيعي لكون العمل)، ويقص على طول سبيل التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية (AV) إلى حزمة هيس وجعلة بوركجني؛ إن الخلل الوظيفي في توليد الدفعات أو في التوصيل في أي موضع من القلب يمكن أن يسبب شذوذاً في التنظيم القلبي. يلخص الشكل 1-17 الأدوية المستعملة في معالجة اللانظميات القلبية.

II. مقدمة في اللانظميات القلبية

إن مفهوم اللانظميات القلبية بسيط - إنها اعتلالات وظيفية تحدث شذوذات في تشكل الدفعات Impulses وفي التلقائية داخل العضلة القلبية. إلا أنها تتظاهر سريرياً كمائلة معقدة من الاضطرابات التي تبدي أعراضاً متنوعة. فمثلاً، قد تسبب اللانظميات بطئاً أو تسرعاً قلبياً، وقد يكون النظم منتظماً (تسرع قلب جيبي أو بطء قلب جيبي) أو غير منتظم (رجفان أذيني). يأخذ اضطراب النظم اسمه من الجوف القلبي الذي نشأ منه - تسرع القلب الأذيني هو نظم سريع نشأ من الأذينة. كما يمكن للدفعات الناشئة من مواضع أخرى غير العقدة الجيبية الأذينية، أو التي تنقل عبر سبيل ملحقة (إضافية) وتسبب زوال استقطاب منحرف (عود دخول AV، متلازمة Wolff-Parkinson-White)، أن تحرض حدوث اضطراب نظم. من المفيد تصنيف اللانظميات ضمن مجموعات وفقاً للممر التشريحي للشذوذ - من الأذينة، أو العقدة الجيبية الأذينية، أو البطينات. يلخص الشكل 2-17 اللانظميات المعقدة شائعة الحدوث في الأذينة، والوصل الأذيني البطيني، والبطين. يمكن أن ينقسم كل شذوذ منها إلى مجموعات فرعية (غير ظاهرة هنا) اعتماداً على موجودات مخطط كهربية القلب.

A. أسباب اللانظميات القلبية

تشأ غالبية اللانظميات إما من انحراف في توليد الدفعة (شذوذ التلقائية) أو من عيب في توصيل الدفعة.



الشكل 1.17

ملخص للأدوية المضادة لاضطراب النظم.

1. **شذوذ التلقائية Abnormal Automaticity:** تبدي العقدة الجيبية الأذينية المعدل الأسرع لزوال الاستقطاب الطور 4. ولذلك يكون هناك معدل من التفرغ أعلى من ذلك الحاصل في الخلايا الناطقة التلقائية الأخرى. ولذلك، تضبط العقدة الجيبية الأذينية نظم تقلص عضلة القلب، ويتم نزع استقطاب النواقل الكامنة ببطءات أتية من العقدة الجيبية الأذينية. ولكن إذا أبدت مناطق قلبية أخرى (غير العقدة الجيبية الأذينية) تلقائية أقوى فقد تولد تهييجات منافسة وقد ينشأ اضطراب نظم. قد يحدث أيضاً شذوذ في التلقائية إذا تأدت الخلايا العضلية القلبية (كما في نقص الأكسجة أو اضطراب توازن اليوتاسيوم). فقد تبقى هذه الخلايا متزوعة الاستقطاب جزئياً خلال الانقباض. ولذلك قد تصل إلى عتبة الإطلاق أكثر تبيكراً مما هو في الخلايا الطبيعية، مما يحرض تفرغاً ذاتياً شاذاً.

2. تأثير الأدوية على التلقائية Effect Of Drugs On Automaticity

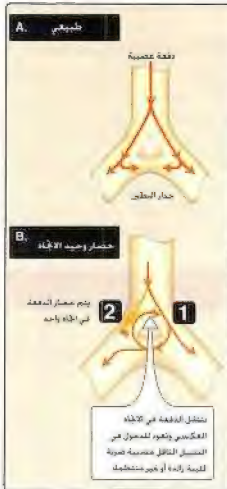
غالبية الأدوية المضادة للانظمة تهيئ التلقائية القلبية بحصر قنوات الصوديوم أو الكالسيوم مما ينقص نسبة هذه الشوارد إلى شوارد اليوتاسيوم. وهذا بدوره ينقص انحدار الطور 4 (الانقباضي) من زوال الاستقطاب و/أو يرفع عتبة التفرغ إلى فولتاغ أقل سلبية. تسبب مثل هذه الأدوية تناقص تواتر التفرغ - وهو تأثير يكون واضحاً في الخلايا ذات الضعاية الناطقة المتنبذة أكثر منه في الخلايا الطبيعية.

3. **شذوذ التوصيل:** تتنقل الدفعات من مراكز النظم العليا إلى النسيب السفلية حيث تنتشعب لتفعل كامل سلع الخطين (الشكل 3-17). يمكن أن تحدث ظاهرة عود الدخول إذا حصل حصار وحيد الاتجاه ناتج عن أذية عضلة القلب أو تطاير فترة العصيان فينتج عنه سيل نقل شاذة. تعتبر عود الدخول السبب الأكثر شيوعاً لاضطراب النظم القلبي. ويمكن أن تحدث في أي مستوى من الجملة الناقلة للقلب. فمثلاً، لدينا ليف بوركتجي مفرد مع سبيلين ناقلين في العضلة البطينية. تسير الدفعة الطبيعية في كلا الفرعين. إذا حدثت أذية العضلة القلبية وسببت حصاراً وحيد الاتجاه، فإن الدفعة قد تنقل فقط بالسبيل 1 (راجع الشكل 17-3). إذا كان الحصار في السبيل 2 في الاتجاه الأمامي فخط فإن الدفعة قد تنقل بشكل راجع عبر السبيل 2 وتعود للدخول إلى نقطة التشعب. ينتج عن هذا السبيل القصير عود استتارة عضلة البطين مسبياً تقلصاً مكرراً أو اضطراب نظم بطيني مستمر.

4. **تأثير الأدوية على التوصيل الشاذ:** تقي الأدوية المضادة لاضطراب النظم من عود الدخول بإبطاء النقل و/أو زيادة فترة العصيان، لذلك يتحول الحصار وحيد الاتجاه إلى حصار ثنائي الاتجاه.

B. الأدوية المضادة لاضطراب النظم Antiarrhythmic Drugs

كما ذكر سابقاً، فإن الأدوية المضادة لاضطراب النظم يمكن أن تفعل توليد وتوصيل الدفعات. حاليًا هناك العديد من الأدوية المتقدمة في معالجة اضطراب النظم. لكن عدداً محدوداً من هذه الأدوية نافع من التاجية السريرية في معالجة لانظمة متعددة. فضلاً، الإهواء الحاد لتسرع القلب البطيني باستعمال الليدوكائين، أو لتسرع القلب فوق البطيني باستعمال الأدينوسين أو Verapamil، هي أمثلة للعلاجات المضادة لاضطراب النظم التي تقص من المراضة. وبالمقابل، فهناك العديد من الأدوية المضادة للانظمة تعترف الآن بامتلاكها أفعالا خطيرة موصلة لانظمة.



الشكل 3.17

محطط تمثيلي لعود الدخول.

تجاعة العديد من العوامل المضادة للأنظمة ما زالت غير مثبتة بالتجارب المعشاة المضبوطة بالغلظ (RCT).

III. الصنف I من أدوية اضطراب النظم القلبي Class I

يمكن أن تصنف أدوية الانظمة القلبية وفقاً للتأثير المسيطر الذي تمتلكه على كميون العمل (الشكل 4-17). وعلى الرغم من أن هذا التصنيف ملائم ولكنه غير واضح الحدود بشكل كاف، إذ أن كثيراً من الأدوية تمتلك أفعالاً تتدرج تحت أكثر من صنف واحد، أو أن لها مستقلبات فعالة تتدرج تحت صنف مختلف. تعمل أدوية الصنف الأول على حصر قنوات الصوديوم الحساسة على الفولتاج بنفس الآلية التي تعمل بها أدوية التخدير الموضعية. إن إنقاص سرعة دخول الصوديوم يبطئ سرعة ارتفاع الطور صفر من كميون العمل. (لاحظ أن الجرعات العلاجية من هذه الأدوية تمتلك تأثيراً قليلاً على الفشاء ذو الاستقطاب الكامل بحالة الراحة وذلك بسبب ألفتها العالية نحو القنوات الفعالة والمغلطة أكثر من تلك التي أثناء الراحة). لذلك، تسبب أدوية الصنف الأول عمومًا تناقصاً في قابلية الاستثارة وسرعة التوصيل. لقد تراجع استعمال محصرات قنوات الصوديوم بشكل مستمر نتيجة تأثيراتها المحتملة المحرصة للأنظمة، خصوصاً عند المصابين بقمص وظيفية البطين الأيسر والذء القلبي الإقفاري (IHDI).

A. الاعتماد على الاستعمال Use-dependence

ترتبط أدوية الصنف الأول بقنوات الصوديوم المفتوحة أو المغلطة بسرعة أكبر من ارتباطها بالقنوات التي استعادت استقطابها بشكل كامل بعد دورة زوال الاستقطاب السابق. لذلك تبدي هذه الأدوية درجة أكبر من الحصار في الأنسجة التي يتم زوال استقطابها بشكل متكرر (كما في تسرع القلب، حيث تكون قنوات الصوديوم مفتوحة غالباً). تسمى هذه الخاصية الاعتماد على الاستعمال (أو الاعتماد على الحالة)، وهي تمكن هذه الأدوية من حصر الخلايا التي تفرغ كثيراً بشكل شاذ بدون التأثير على الضربات القلبية البطيئة الطبيعية. قسمت أدوية الصنف I إلى ثلاث مجموعات وفقاً لتأثيراتها على مدة كميون العمل. فأدوية الصنف 1A تبطئ سرعة ارتفاع كميون

التصنيف الدولي	آلية العمل	الموصوفة
IA	حصر قناة Na^+	بعض النظم B من زوال الاستقطاب في الألياف العصبية البطيئة
IB	حصر قناة Na^+	بعض النظم B من عدم الاستقطاب في الألياف العصبية البطيئة
IC	حصر قناة Na^+	بعض على نسيج هام الطور C من زوال الاستقطاب في الألياف العصبية البطيئة
II	حصر مستقبل بيتا الأرومي	يكتبت الطور C من زوال الاستقطاب في العقدة الجيبية الأثرية والعقدة الأثرية البطيئة
III	حصر قناة K^+	يخيل الطور C من عدم الاستقطاب في الألياف العصبية البطيئة
IV	حصر قناة Ca^{2+}	يلخص كامل الفعل في العقدة الجيبية الأثرية والعقدة الأثرية البطيئة

4. **التأثيرات الضائرة:** للكوينيدين (أو أي دواء مضاد لاضطراب النظم) تأثير ضائر مهم هو تطور اضطراب نظم قلبي (الدوران حول نقطة). قد يسبب الكوينيدين حصاراً جهيبياً أذنياً وحصاراً أذنياً بطينياً أو توقف نبض القلب. وقد يخفض الدواء مستوياته السمية تسرع قلبي بطيئاً، تتفاقم تأثيراته السمية القلبية بفرط بوتاسيوم الدم. ومن التأثيرات الشائعة الغثان والإقياء والإسهال. قد تخفض الجرعات العالية من الكوينيدين أعراض التسسم بالكنيكين *Cinchonism* (تقيص الرؤية، طنين، صداع، عدم توجه، وذهان). يمتلك الدواء فعلاً محضراً لمستقبلات α الأدرينية إضافة إلى تأثير شبيه بالأتروبين. يزيد الكوينيدين من تركيز الحالة الثابتة للديجوكسين وذلك من خلال إزاحة الديجوكسين من مواضع ارتباطه التنسجية (تأثير أصغري) وبتناقص تصفية الديجوكسين الكلوية (تأثير ديفسي).

D. بروكاناميد Procainamide

1. **الأفعال:** هو مشتق من المخدر الموضعي البروكاين Procaine، وهو من الصنف Ia، ويبدى أفعالاً شبيهة بالكوينيدين.

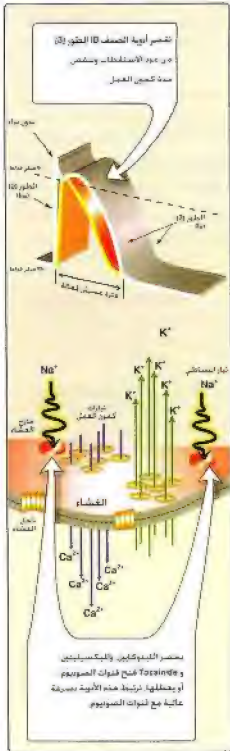
2. **الحرائك الدوائية:** يمتص البروكاناميد جيداً بعد الإعطاء الفموي. (لاحظ أن الطريق الوريدي نادر الاستعمال بسبب إحداثه لهبوط ضغط دموي إذا أعطي الدواء تسريباً سريعاً). له عمر نصف قصير نسبياً، 3-5 ساعات. يمثل جزء من الدواء في الكبد بواسطة (NAPA) *N-Acetylprocainamide*، الذي له تأثير صغير على الاستقطاب الأعظمي لألياف برونجي، ولكنه يطيل مدة كمن العمل. ولذلك تمتلك NAPA خصائص الصنف الثالث III. تخرج NAPA عبر الكلية وقد تحتاج جرعة البروكاناميد إلى ضبط عند مرضى القصور الكلوي.

3. **التأثيرات الضائرة:** مع الاستعمال المزمّن، يسبب البروكاناميد وقوعاً عالياً للتأثيرات الجانبية تتضمن المتلازمة الشبيهة بالذئب الحمامي العكوسة التي تحدث عند 20 إلى 30 بالمئة من المرضى. قد تسبب التراكيز السمية من البروكاناميد توقف انقباض القلب أو تحريض لانظميات بطينية. تشمل تأثيراته العصبية المركزية الاكتئاب والإهلاسات والذهان. إن عدم التحمل الهضمي لهذا الدواء أقل تواتر منه للكوينيدين.

E. ديسوبراميد Disopyramide

1. **الأفعال:** هذا الدواء من الصنف Ia ويبدى أفعالاً شبيهة بالكوينيدين. يمتلك تأثيراً سلبياً على التقاضي القلبي أكبر من التأثير الضعيف المحدث بالكوينيدين والبروكاناميد. بخلافه لهذين الدوائين، فإن الديسوبراميد يسبب تنبضاً وعائياً محيطياً. قد يسبب هذا الدواء تباطؤاً سريعاً هاماً في خصوصية العضلة القلبية عند المرضى الحاصلين مسبقاً بخلل وظيفة البطين الأيسر. يستعمل الديسوبراميد في معالجة اضطرابات النظم البطينية كبديل عن البروكاناميد أو الكوينيدين. وعلى نحو شبيه بهما، فهو يمتلك فعالية الصنف الثالث III.

2. **الحرائك الدوائية:** تخرج نصف كمية الدواء المتأولة هيمياً تقريباً بدون تبدل عبر الكليتين. ويتحول حوالي 30% من الدواء في الكبد إلى مستقلب *mono-N-dealkylated* أقل فعالية.



الشكل 6.17

صنطحت: فليبي لتأثيرات عوامل الصنف IB. I_{Na} و I_{K} هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na^+ و K^+ على التوالي.

3. التأثيرات الضائرة: يبدى الديسوبيراميد تأثيرات مضادة للكولين (مثل جفاف الفم، الاحتباس البولي، تهيج الرؤية، والإمساك).

F. لايدوكاين (لايدوكاين) Lidocaine

ينتمي إلى المجموعة IB، إن أدوية الصنف IB ترتبط، وتنفك بسرعة من قنوات الصوديوم، لذلك تتجلى أفعال هذه الأدوية عندما تكون الخلية القلبية بحالة زوال استقطاب أو بحالة إطلاق سريع. إن أدوية الصنف IB تفيد بشكل خاص في معالجة اللانظميات البطيئة، كان الليدوكاين يعتبر الدواء المختار في المعالجة الإنعاشية لللانظميات القلبية.

1. الأفعال: الليدوكاين معدّل موضعي، يتصرّ الطور الثالث من عود الاستقطاب كما يتصر مدّة كمون العمل (الشكل 6-17).

2. الاستعمالات العلاجية، يفيد الليدوكاين في معالجة اللانظميات البطينية الناشئة خلال نقص التروية القلبية، كما في احتشاء العضلة القلبية، وهو لا يعطى التوصيل القلبي بشكل ملحوظ، ولذلك فتأثيره صغير على اللانظميات الأذينية والوصلية.

3. الحرائك الدوائية: يعطى الليدوكاين وريدياً نظراً لتعرضه لتحول حيوي شديد بالممرور الأول في الكبد والذي يحول دون إعطائه الفموي، يتعرّض الدواء لنزع الأكسيل ويصطح بشكل كامل تقريباً عن طريق الكبد، وعليه فقد يكون ضبط الجرعة ضرورياً عند المصابين بخلل في الوظيفة الكبدية، وعند الذين يتناولون أدوية تنقص الجريان الكبدى مثل Propranolol

4. التأثيرات الضائرة: يتمتع الليدوكاين بنسبة سمية/علاجية واسعة إلى حد ما. كما يسبب خلاصاً صغيراً في وظيفة البطين الأيسر، وليس له تأثير سلبي على التقلص العضلي. تتضمن التأثيرات العصبية المركزية النوم، الكلام المتداخل، المذل Paresthesia، التخبط، والاختلاجات. وقد يسبب أيضاً اضطراباً نظيمياً قلبياً.

G. مكسليتتين وتوكاينيد Mexletine and Tocainide

هما من المجموعة IB، ولهما أفعال شبيهة بالليدوكاين، ويمكن إعطاؤهما فمويًا. يستعمل Mexletine في المعالجة المزمنة للانظميات البطينية المترافقة مع احتشاء عضلة قلبية سابق. يستعمل Tocainide في معالجة اللانظميات التسرع البطينية، ولكن له سمية رتوية قد تؤدي إلى تليف رئوي.

H. فليكاينيد Flecainide

هو دواء من الصنف IC، تنفك أدوية هذه المجموعة بشكل بطيء من قنوات الصوديوم التي في حالة الراحة، وتبدى تأثيرات بارزة حتى عند النظم الطبيعي. تمت الموافقة على استعمالها في اللانظميات البطينية المعندة، وفي الوقاية من الرجفة الأذينية الانتابانية والرجفان الأذيني الانتاباني المترافقان مع أمراض خضفة، والوقاية من التسرع فوق البطيني الانتاباني. إلا أن العمليات الحديثة أقتت شكوكاً خطيرة حول سلامة هذه الأدوية.

1. الأفعال: يفيد Flecainide الارتفاع المفاجئ في الطور 0 في ألياف بوركجسي والألياف العضلة القلبية (الشكل 6-17)، بسبب هذا بطئاً ملحوظاً في التوصيل



في كافة النسيج القلبي، مع تأثير أصغري على مدة كمنون العمل وعلى العصيان. تنقص التلقائية بزيادة عتبة الجهد بدلاً من تناقص الحدار الطور الرابع لنزع الاستقطاب.

2. **الاستعمالات العلاجية**، يفيد Flecainide في معالجة الاضطرابات البطيئية المعقدة، ويفيد بشكل خاص في تثبيط التقلص البطيئي الباكر، وله تأثير سلبي على التقلص العضلي وقد يخافق فشل القلب الاحتقاني.

3. **الحرائك الدوائية**، يمتص Flecainide بعد إعطائه فورياً، ويخضع لتحول حيوي أصغري، وعمره النصف 10-20 ساعة.

4. **التأثيرات الضائرة**، بسبب Flecainide دوخة، تيم رؤية، صداع، غثيان، وكيفية أدوية الصنف C فهي يخافق لاضطرابات موجودة مسبقاً أو يحرض تسرعاً بطيئياً مهدداً للحياة مقاوماً للعلاج.

H. بروپافينون Propafenone

هو دواء من الصنف IC، ويبدى أثراً شبيهاً بـ Flecainide إذ يبطئ التوصيل في جميع أنسجة القلب، ويعتبر دواء مضاداً لاضطراب النظم القلبي واسع الطيف.

IV. أدوية الصنف II المضادة لاضطراب النظم القلبي

أدوية الصنف الثاني هي أدوية معاكسة لمستقبلات β الأدرينية. تنقص هذه الأدوية من الطور الرابع لزوال الاستقطاب، فتعطل بذلك التلقائية وتطيل التوصيل الأذيني البطيئي وتنقص كلا من سرعة القلب والتوصيلية. تفيد أدوية الصنف II في معالجة الاضطرابات التسرعية الناجمة عن ازدياد التفعالية الدودية. تنيد أيضاً في الرفرفة والرجفان الأذيين، وفي تسرع القلب يعود الدخول في العقدة الأذينية البطيئية. (تستعمل حاصرات بيتا الأدرينية ومركبات الصنف III الثالث، مثل sotalol و amiodarone، على نحو متزايد، على عكس حاصرات قناة الصوديوم).

A. Propranolol

ينقص البروبرانولول وقوع الموت المفاجئ باضطراب النظم بعد احتشاء عضلة القلب (السبب الأكثر شيوعاً للوفاة عند هذه المجموعة من المرضى). إن نسبة الوفيات في السنة الأولى بعد النبوة القلبية تتناقص على نحو هام مع استعمال البروبرانولول، وينجم ذلك جزئياً من قدرته على منع حدوث الاضطرابات البطيئية.

B. Metoprolol

الميتوبرولول هو معاكس مستقبلات β الأكثر استعمالاً في معالجة الاضطرابات القلبية. وبالمقارنة مع البروبرانولول فهو ينقص من خطورة شتج القنصات.

C. Esmolol

إيسمولول هو حاصر β قصير الأمد جداً، ويعطى وريدياً في اضطرابات النظم الحادة التي تحدث أثناء الجراحة والأوضاع الإسعافية.

V. أدوية الصنف III المضادة لاضطراب النظم القلبي

تحتصر هذه الأدوية قنوات البوتاسيوم فتضعف تيار خروج البوتاسيوم أثناء عود استقطاب الخلايا القلبية. تطيل هذه الأدوية من مدة كمنون العمل دون أن تبدل الطور

٥ (زوال الاستقطاب) أو كمون العمل أثناء الراحة (الشكل 8-17). وبدلاً من ذلك فهي تطيل فترة العسيان الفعالة، تمتلك جميع أدوية الصنف III القدرة على تحريض اضطرابات نظم قلبية.

A. أميودارون Amiodarone

١. **الأفعال:** يحتوي الأميودارون على اليود، ويشبه الثيروكسين بنيوياً، وله تأثيرات معقدة: فهو يبدى أفعال الأنصاف الأربعة I و II و III و IV. ويكون تأثيره المساعد إطالة مدة كمون العمل وطور العسيان. يمتلك الأميودارون فعلاً مضاداً للخلق، بالإضافة لفعالية مضادة لاضطراب النظم.

٢. **الاستعمالات العلاجية:** يعد الأميودارون فعالاً في معالجة اللانظميات السريعة فوق البطينية والبطينية الشديدة والمتعددة. وبالرغم من تأثيراته الجانبية فإنه الدواء المضاد للانظميات الأكثر استعمالاً.

٣. **الحرائك الدوائية:** يمتص على نحو غير تام بعد إعطائه الفموي، وله عمر نصفي طويل (على غير المعتاد) يبلغ عدة أسابيع، ويتوزع في النسيج الشحمي بشكل كبير. إن التأثيرات السريرية الكاملة قد لا تتحقق قبل ستة أسابيع من بدء المعالجة.

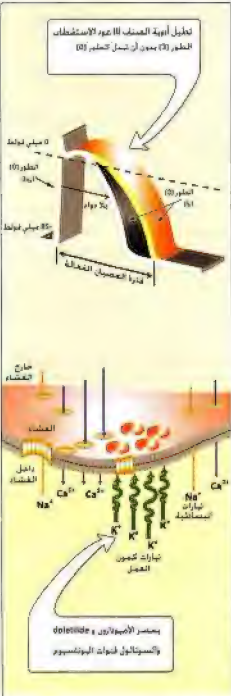
٤. **التأثيرات الضائرة:** يبدى الأميودارون تأثيرات سمية متنوعة، فبعد الاستعمال طويل الأمد يبدى أكثر من نصف المرضى المعالجين به تأثيرات جانبية شديدة لدرجة تدفع إلى إيقافه. إلا أن استعمال جرعات صغيرة يقلل من السمية ويحافظ في الوقت نفسه على الفعالية. من التأثيرات الأكثر شيوعاً: تلف خلالي رئوي، عدم تحمل هضمي، رعاش، هز، دوخة، قصور أو فرط نشاط الدرق، سمية كبدية، حساسية ضوئية، اعتلال كظبي، ضعف عضلي، ازرقاق الجلد بسبب تراكم اليود فيه. وكما أشهر أعراضه ميكراً فإن التجارب السريرية الحديثة أظهرت أن جرعة الأميودارون لا تنقص من وقوع الموت المفاجئ ولا تطيل البقاء عند فرض قصور القلب.

B. Sotalol

على الرغم من كونه من أدوية الصنف III إلا أنه يمتلك فعالية قوية حاصرة لبيتا. لقد تم إثبات حاصرات بيتا تنقص الوفيات المرافقة مع احتشاء عضلة القلبية الحاد.

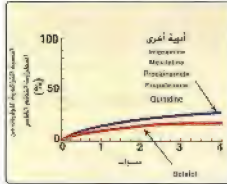
١. **الأفعال:** السوتالول يحصر تيار خروج البوتاسيوم السريع — التيار المعروف بالمقوم المتأخر Delayed Rectifier. هذا الحصار يطيل كلاً من عود الاستقطاب ومدة كمون العمل، مما يطيل فترة العسيان الفعالة.

٢. **الاستعمالات العلاجية:** تستعمل حاصرات بيتا على المدى الطويل لإنقاذ معدل حدوث الموت المفاجئ بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد. تمتلك حاصرات بيتا قدرة معتدلة على تثبيط الضربات المنتهدة وإنقاذ حاجة العضلة القلبية من الأكسجين. ولها تأثيرات قوية مضادة للرجفان، وخاصة في العضلة القلبية ناقصة التروية. لقد كان السوتالول أكثر فعالية في الوقاية من نكس اللانظميات وتقليل الوفيات، من Propafenone و Procainamide و Mexilitine و Imipramine والكوينيدين، عند المصابين بتسرع القلب البطيني المستمر (الشكل 9-17).



الشكل 8.17

تخطيط نمطي لتأثيرات أدوية الصنف III. I_{Na} و I_{K} هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na^+ و K^+ على التوالي.



الشكل 9.17

مقارنة السوتالول مع أدوية ست أخرى فيما يتعلق بالوفيات الناجمة عن الانظمة القلبية

3. الاستعمالات العلاجية: للسوتالول أيضاً المعدل الأقل من التأثيرات الضائرة العادة أو طويلة الأمد، وكما هي حال جميع الأدوية التي تسبب إطالة QT فإن متلازمة الدوران حول نقطة هي تأثير ضائر جدا وخطير، ويشاهد بشكل نموذجي في 4-3 بالمئة من المرضى.

C. Dofetilide

يمكن استعمال الدوفيتيليد كخطة علاجي أول مضاد لاضطراب النظم عند المصابين برجحان أذيني مستمر وفشل قلبي، أو عند المصابين بداء الشريان التاجي (CAD) مع ضعف وظيفة البطين الأيسر. ويسبب احتمال تحريضه لاضطراب النظم حين البدء به محصور في مريض المشافي ويصفه فقط أولئك الذين تلقوا تدريباً نوعياً، إلى جانب الأميودارون ومحصرات بيتا، فإن Dofetilide هو ابتداءً انجويد المضاد لاضطراب النظم الموصى به من قبل الخبراء لمعالجة الرجفان الأذيني عند طيف واسع من المرضى. عمره النصفى يبلغ عشر ساعات، يطرح في البول، ويقتى منه ثمانون بالمئة بدون تبدل وعشرون بالمئة تكون بشكل عاطل أو مستقيبات ذات فعالية أصغرية.

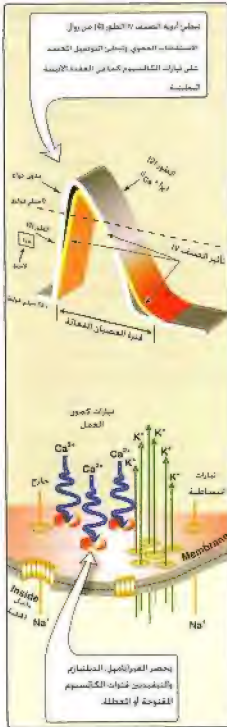
٧. أدوية الصنف IV المضادة لاضطراب النظم القلبي

هي أدوية حاصرة لقنوات الكالسيوم (ص 285). إنها تنقص التيار الداخل المحلول مع الكالسيوم مما ينقص سرعة الطور الرابع لتزع الاستقطاب العفوي. كما يبطئ أيضاً التوصيل في الأنسجة التي تعتمد على تيار الكالسيوم كالمعدة الأذينية البطينية (الشكل 10-17)، على الرغم من وجود قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاغ في أنسجة مختلفة فإن التأثير الرئيسي لحاصرات قنوات الكالسيوم هو على العضلات المساء الوعائية والقلب.

A. Diltiazem and verapamil

ييدي الفيراباميل فعلاً على القلب أكبر من فعله على العضلات المساء الوعائية، أما nifedipine، وهو حاصر قنوات الكالسيوم ويستعمل في معالجة ارتفاع الضغط (ص 223)، فييدي تأثيراً أقوى على العضلات المساء الوعائية من تأثيره على القلب. وأما ديلتيازيم فله أفعال متوسطة بينهما.

1. الأفعال: يدخل الكالسيوم إلى الخلايا عن طريق قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولتاغ وقنوات الكالسيوم المعتمدة على المستقبل التي يتم التحكم لها من خلال ارتباط المقلدات Agonists (مثل الكاينيكولامينات) بالمستقبلات المشائية. إن حاصرات قنوات الكالسيوم مثل الفيراباميل والديلتيازيم هي أكثر فعالية ضد القنوات الحساسة على الفولتاغ مسببة بذلك تناقص الدخول الطبيعي للكالسيوم الذي يحرض تقلص العضلة القلبية. يرتبط الفيراباميل والديلتيازيم فقط بقنوات الكالسيوم المفتوحة والمنزوعة الاستقطاب مما يمنع عود الاستقطاب حتى يتفك الدواء عن القناة، ولذلك توصف هذه الأدوية بأنها معتمدة على الاستعمال dependent، أي أن فعلها الحاصر يكون أكثر فعالية عندما ينفض القلب بسرعة، لأنه في القلب ذي النبض الطبيعي تحتاج قنوات الكالسيوم إلى زمن لعود الاستقطاب بينما يتفك الدواء من القناة قبل النبض التوضيلي التالي. ويناقص تيار الكالسيوم الداخل، يبطئ كل من الفيراباميل والديلتيازيم التوصيل ويطيلان مدة العصيان الفعالة في الأنسجة التي تعتمد على تيار الكالسيوم، كالمعدة



الأذينية البطينية، ولذلك فإن هذه الأدوية فعالة في معالجة اللانظميات التي يجب أن تجتاز الأنسجة القلبية معتمدة على الكالسيوم.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يعتبر الفيراباميل والديلتيازيم أكثر فعالية في معالجة اللانظميات الأذينية منها في البطينية. إنها تقيد أيضاً في معالجة تسرع القلب فوق البطيني وإنقاص سرعة البطين في الرجفة والرجفان الأذيني. أيضاً، تستعمل هذه الأدوية في معالجة قرط ضغط الدم والحناق.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتص الفيراباميل والديلتيازيم بعد إعطائهما الفموي. يستقلب الفيراباميل بشكل كبير في الكبد، لذلك يجب الانتباه عند إعطائه للمصابين بخلل في الوظيفة الكبدية.

4. **التأثيرات الضائرة:** لفيراباميل والديلتيازيم تأثيرات سلبية على انقباض العضلي ولذلك يمنع استعمالهما عند من لديهم وظيفة قلبية متدنية، بسبب كلا الدواءين أيضاً انخفاض ضغط الدم بسبب التوسع الوعائي المحيطي—وهو تأثير مفيد في معالجة ارتفاع الضغط.

VII. أدوية اللانظميات الأخرى

Digoxin A

الديجوكسين يقتصر فترة العصيان في الخلايا العضلية القلبية الأذينية والبطينية، بينما يطيل فترة العصيان الفعالة وينقص سرعة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية. يستعمل الديجوكسين لضبط سرعة الاستجابة البطينية في الرجفة والرجفان الأذيني. بسبب الديجوكسين بتركيزه السمية ضربات بطينية متباعدة قد تسبب تسرعاً قليبياً بطينياً ورجفاناً بطينياً. (تعالج هذه اللانظميات عادة باليدوكاين والفينيتوين.)

Adenosine B

الأدينوسين هو نيكليوزيد طبيعي، ولكنه بجرعاته العالية ينقص سرعة التوصيل القلبي، فيمثل طور العصيان وينقص التقايفية في العقدة الأذينية البطينية. يعتبر الأدينوسين بالطريق الوريدي الدواء المختار للتخليص من تسرع القلب البطيني، يمتلك سمية منخفضة، ولكنه يسبب تقيحاً *flushing*، وألم صدرياً وهبوطاً ضغط الدم. ومدة فعله قصيرة جداً (تقريباً 15 ثانية).

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.17. مريض عمره 68 عاماً أصيب باحتشاء في عضلة القلب. أي مما يلي يعتبر معالجة ملائمة للوقاية من اضطراب النظم؟

- A. Lidocaine
- B. Metoprolol
- C. Procainamide
- D. Quinidine
- E. Verapamil

الجواب « B »: تقي حاسرات بيتا مثل البيتا بولسول من اللاتنظيمات القلبية التي تلي احتشاء عضل القلب. لا يمتلك أي من الأدوية الأخرى فعالية خاصة في الوقاية من اللاتنظيمات بعد الاحتشاء.

2.17. إن تثبيط اضطراب النظم الناجم عن عود الدخول reentry يحدث على الغالب إذا كان الدواء:

- A. يمتلك فعالية محاكية للميهم على العقدة الأذينية البطينية.
- B. حاضراً لبيتا.
- C. يحول الحصار وحيد الاتجاه إلى حصار ثنائي الاتجاه.
- D. يبطئ التوصيل عبر الأذينة.
- E. يمتلك تأثيرات مشابهة للأتروبيين على العقدة الأذينية البطينية.

الجواب « C »: تقول النظرية الحالية أن اضطراب النظم يعود الدخول ينجم عن أتريال في العضلة القلبية حيث يُحسّن التوصيل عبر المنطقة المتضررة في اتجاه واحد فقط. إلا أن الدواء الذي يمنع التوصيل في كلا الاتجاهين عبر المنطقة المتضررة يعيق حدوث الاضطراب النظم يعود الدخول. إن أدوية البوتاسيوم من محسسات اللاتنظيمات كالليدوكاين قادرة على إحداث حصار ثنائي الاتجاه. أما المحاربات الأخرى فلا تمتلك أي تأثير مباشر على اتجاه حصار التوصيل عبر عضلة القلب المتأثرة.

3.17. مريض عمره 57 عاماً، عولج لديه اضطراب نظم أذيني، يشتكي حالياً من صداع، ودوخة وطنين. أي من اللاتنظيمات التالية هي الأكثر احتمالاً لأن تسبب ذلك؟

- A. Amiodarone
- B. Procainamide
- C. Propranolol
- D. Quinidine
- E. Verapamil

الجواب « D »: إن انحصار أعراض الصداع والدوخة والطنين يميز الانصبام بالكينين Cinchonism الناجم من الكينين. تلك الأدوية الأخرى لا تُظهر تأثيرات شائعة مميزة مختلفة عن هذه الأعراض.

4.17. امرأة عمرها 88 عاماً عولجت بشكل مزمن لتثبيط اضطراب نظم بطيني. وبعد شهرين من المعالجة اشتكت من شعور بالتعب طوال الوقت. أظهر الفحص أن ضربات القلب على الراحة كانت أبطأ بعشر ضربات بالدقيقة بالمقارنة مع الفحص السابق. كان جلد لها بارداً ورطباً. تشير الاختبارات المخبرية إلى انخفاض البوتاسيوم وارتفاع TSH. أي من أدوية اضطراب النظم القلبي هي الأكثر احتمالاً لأن تسبب هذه العلامات والأعراض؟

- A. Amiodarone
- B. Procainamide
- C. Propranolol
- D. Quinidine
- E. Verapamil

الجواب « A »: للبرنسة عصبية بأعراض قصور دريقي والذي يتوافق غالباً مع المعالجة بالأميودارون. البريوتاتول قد يبطئ القلب ولكن لا يسبب شذوذاً في وظيفة الدرق. أما أدوية اللاتنظيمات الأخرى فليس من المحتمل أن تسبب قصوراً دريقياً.

أ. نظرة عامة

الحناق هو ألم صدري وضغط شديد ومفاجئ، ينتشر إلى العنق والذراعين، وينتج عن عدم كفاية الجريان الدموي التاجي في تأمين حاجة العضلة القلبية من الأكسجين، مما يؤدي للإقفار (نقص التروية). إن عدم التوازن بين الأكسجين المتوفر واستخدامه قد ينتج خلال الجهد من تشنج العضلات المساء الوعائية، أو من انسداد الأوعية الدموية الناجم عن التصلب العصيدي. إن نوب نقص تروية العضلة القلبية العابرة (15 ثانية إلى 15 دقيقة) لا تسبب تموتاً خلوياً كالموت يحدث في احتشاء العضلة القلبية، هناك ثلاثة أصناف من الأدوية الفعالة في معالجة المصابين بالحناق المستقر، وتستعمل إما لوحدها أو بالمشاركة: النترات العضوية، حاصرات بيتا، وحاصرات قنوات الكالسيوم (الشكل 1-18). تقلل هذه الأدوية حاجة القلب من الأكسجين من خلال تأثيرها على ضغط الدم والعودة الوريدي وسرعة القلب وقوتها. إن تعديل نمط الحياة وعوامل الاختتمار، وخاصة إيقاف التدخين، بعد أيضاً هاماً في معالجة الحناق. (لاحظ أن الخيارات الأخرى لمعالجة الحناق تشمل التوسيع الوعائي Angioplasty ومجازة الشريان التاجي).

II. أنماط الحناق Types of Angina

لحناق الصدري ثلاثة نماذج متراكبة: 1) الحناق المستقر أو النموذجي، 2) الحناق غير المستقر، 3) الحناق المتغير أو حناق برينز ميتال Prinzmetal. وهي ناجمة عن مشاركة متغيرة بين ازدياد حاجة العضلة القلبية ونقص إروائها.

A. الحناق المستقر Stable angina

هي الشكل الأكثر شيوعاً للحناق، ولذلك يدعى الحناق الصدري النموذجي. تتميز بشعور حارق، ثقل، أو عاصر في الصدر. ويحدث نتيجة نقص الإرواء التاجي الناجم عن التصلب العصيدي التاجي. يصبح القلب عرضة لنقص التروية كلما زادت حاجته، كما هو الحال أثناء النشاط الفيزيائي، والاستراحة العاطفية، وأي سبب آخر يزيد من عمل القلب. يتحسن الحناق النموذجي بالراحة أو أتيندروغليسبرين (موسم وعائي).

B. الحناق غير المستقر Unstable angina

هو حالة تقع بين الحناق المستقر واحتشاء العضلة القلبية. في الحناق غير المستقر تحدث الآلام الصدرية بتواتر متزايد حيث تتعرض بجهد أقل في كل مرة. لا تتحسن

الأدوية المضادة للحناق

النترات العضوية

- Isosorbide dinitrate
- Isosorbide mononitrate
- Nitroglycerin

حاصرات بيتا

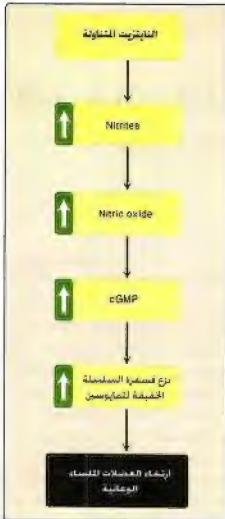
- Acebutolol
- Atenolol
- Metoprolol
- Propranolol

حاصرات قنوات الكالسيوم

- Amlodipine
- Diltiazem
- Felodipine
- Nifedipine
- Verapamil

الشكل 1.18

ملخص الأدوية المضادة للحناق.



الشكل 2.18

تأثيرات النيتريتات والنيتريزات على العضلات الملساء، cGMP = غوانوزين حلقى 3',5' - أحادي الفوسفات.

الأعراض بالراحة أو النايتروغليسرين، يتطلب الضئاق غير المستمر قبولاً في المستشفى ومعالجة مهيمنة للوقاية من الوفاة والتطور إلى احتشاء العضلة القلبية.

C. الخناق المتغاير أو برنزميتال Prinzmetal or variant angina

هو خناق نوبي غير شائع، يحدث على الراحة، وينجم عن تشنج الشريان التاجي. تحدث الأعراض نتيجة تناقص جريان الدم التاجي. وعلى الرغم من أن المصابين بهذا النوع من الخناق قد يكون لديهم تصلب عصيدي هام في الشرايين التاجية، إلا أن هذه التوب الخناق لا تكون ذات علاقة مع النشاط الفيزيائي، أو سرعة القلب، أو ضغط الدم. عموماً، يستجيب خناق برنزميتال على موسعات الأوعية مثل النيتروغليسرين وحاصرات قنوات الكالسيوم.

D. أشكال مختلطة من الخناق

قد يتظاهر مريض الداء الإكليلي المتقدم بنوب خناقية أثناء الجهد والراحة، مما يقترح وجود انسداد ثابت مترافق مع خلل وظيفة البطانة الوعائية.

III. الشرات العضوية Organic Nitrates

إن النايترت nitrates (والنايتريتات nitrites) العضوية المستعملة في معالجة الخناق هي إستريرات الغليسرين لحمض النايترك Nitric و Nitrous. وهي تختلف في تطايرها Volatility، فمثلاً، أيوسوسوريلايد ثنائي النايترت، وأيسوسوريلايد وحيد النايترت مادتان صلبتان في حرارة الغرفة، ونايتروغليسرين ذو تطاير متوسط، وأميل نايتريتات طيار بشدة. تسبب هذه الأدوية تناقصاً سريعاً في حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين، وتبع ذلك تخفيف سريع للأعراض. وهي فعالة في الخناق المستمر والنامستقر والمتغاير.

A. آلية الفعل

تتخصص مركبات النايترت من تنبض الأوعية التاجية أو التشنج وتزيد الإزواء العضلي القلبي من خلال إرخائها للشرايين التاجية. كما تسبب إرخاء الأوردة فتتقلص العمل القلبي وحاجة العضلة القلبية من الأوكسجين من خلال إنقاصها للعود الوريدي إلى القلب. إن النايترت العضوية مثل Nitroglycerin، الذي يعرف أيضاً بالغلغليسرين ثلاثي النايترت، يعتقد بأنها ترخي العضلات الملساء الوعائية عبر تحويلها داخل الخلوي إلى شوارد نايترايت Nitrite ومن ثم إلى أكسيد النايترك الذي بدوره يفعل إنزيم القوانسيلات الحلقية ويزيد من cGMP. يؤدي ارتفاع cGMP إلى نزع فسفرة المايوسين myosin خفيف السلسلة يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء الوعائية.

B. التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي

جميع هذه الأدوية فعالة، ولكنها تختلف في بدء فعلها وسرعة التخلص منها، فمن أجل التخفيف السريع لأعراض النوبة الخناقية المحرصة بالجهد أو الكرب العاملي فإن الدواء المختار هو النايتروغليسرين تحت اللسان (أو الشكل الإرداذي منه). للتجربعات العلاجية من النايتروغليسرين تأثيران رئيسيان: أولاً، توسيع الأوردة الكبيرة وينتج عنه تجمع الدم في الأوردة مما ينقص العمل القلبي (العود الوريدي للقلب) وينقص عمل القلب؛ ثانياً، توسيع الأوعية التاجية فيزيد إمداد العضلة القلبية بالدم. كما ينقص النايتروغليسرين استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين بسبب نقص عمل القلب.



الشكل 3.18

الوقت المطلوب ليؤثر ذروة التأثير ومدة الفعل لبعض مستحضرات النايتريت العضوية.

C. الجرثاكت الدوائية

يختلف زمن بدء الفعل من دقيقة واحدة للنايتريتوغلوسيرين إلى أكثر من ساعة للأيسوسوبرايد وحيد النايتريت (الشكل 3-18). يحدث استقلاب كبدي هام بالمرور الأولي للنايتريتوغلوسيرين، ولذلك من الشائع تناول الدواء إما تحت اللسان أو بواسطة لصاقة عبر الجلد من أجل تجنب الإطراح عبر ذلك الطريق. إن التوافر الحيوي الجيد للأيسوسوبرايد وحيد النايتريت وطول مدة فعله يعود إلى ثباته ضد التخريب الكبدي. أما الأيسوسوبرايد ثنائي النايتريت القسوي فيخضع إلى نزاع نايتريت متحولاً إلى اثنين من أحادي النايتريت يمتلك كلاهما فعالية ضد الخناق.

D. التأثيرات الضائرة

الصداغ هو التأثير الضائر الأكثر شيوعاً للنايتريتوغلوسيرين ومركبات النايتريت الأخرى. يتطور الصداغ عند 60-90% من المرضى الذين يتلقون معالجة متقطعة بالنايتريت ذي التأثير المديد. قد تسبب الجرعات العالية من النايتريت العضوية هبوط ضغط انتصابي، وتبعياً في الوجه، وتسرع القلب. يقيي السيلدينافيل (Sildenafil) فعل النايتريت، ولتجنب حدوث هبوط الضغط الخطير فإنه يمنع إعطاء الدوائين معاً.

E. التحمل

يتطور التحمل لأفعال النايتريت بسرعة، فتصبح الأوعية الدموية غير حساسة على توسيع الأوعية. يمكن التغلب على التحمل بترك فترة يومية خالية من النايتريت بهدف استعادة الحساسية تجاه التثارت. تترأخ هذه الفترة نموذجياً بين 12-20 ساعة، وتكون عادة في الليل لأن حاجة القلب تنقص فيه. توضع لصاقات النايتريتوغلوسيرين لمدة 12 ساعة ثم تترع لمدة 12 ساعة أخرى. إلا أن الخناق المتفاير يسوء في الصباح الباكر، ربما بسبب الزيادة اليومية المفاجئة في الكاتيكولامينات. ولذلك يجب أن تكون الفترة الخالية من النايتريت عند هؤلاء المرضى في آخر النهار. إذا استمر الخناق على الرغم من المعالجة بالنايتريت فقد يستفيد المريض من إضافة دواء من صنف آخر.

IV. حاصرات بيتا (β) الأدرينية Adrenergic Blockers

تنقص حاصرات بيتا الأدرينية حاجة العضلة القلبية من الأكسجين من خلال إنقاص سرعة القلب وقوة تقلصه (ص 86). كما تثبط تفعيل القلب بحاصرها لمستقبلات β₁، ولتنقص عمله من خلال إنقاص سرعته وتقلصه وتنتاجه وتخفيض ضغط الدم. باستعمال حاصرات بيتا تنقص حاجة العضلة القلبية من الأكسجين أثناء الجهد والراحة. يعتبر البروبرانولول النموذج الرئيسي لهذا الصنف من الأدوية، ولكنه ليس انتقائياً للقلب، ولذلك يفضل استعمال حاصرات بيتا الأخرى مثل Metoprolol أو Acebutolol أو Atenolol. (لاحظ أن جميع حاصرات بيتا هي غير انتقائية بجرعاتها العالية، وقد تثبط مستقبلات β₂، وهذا مهم بشكل خاص عند الربويين). إن الأدوية ذات الفعالية المحاكية للودي داخلية المنشأ (مثل Pindolol) هي ذات فعالية أقل ويجب تجنب استعمالها في الخناق. تنقص حاصرات بيتا توافر وشدة القوب الخناق، وهي مفيدة بشكل خاص في معالجة المصابين باحتشاء العضلة القلبية، وتبين أنها تطلق البقاء. يمكن استعمال حاصرات بيتا مع النايتريت لزيادة مدة الجهد وزيادة التحمل. ولكن يمنع استعمالها عند مرضى الربو والسكري ويطء القلب الشديد والأمراض الوعائية المحيطية والداء الرئوي المسد المزمن. (لاحظ أن من الأهمية عدم إيقاف المعالجة بحاصر بيتا على نحو مفاجئ، بل يجب أن تنقص الجرعة تدريجياً على مدى خمسة إلى عشرة أيام لتجنب حدوث الخناق الارتدادي أو ارتفاع الضغط الارتدادي.)

٧. حاصرات قنوات الكالسيوم

يعتبر الكالسيوم أساسياً في التقلص العضلي، يزداد دخول الكالسيوم في نقص التروية بسبب نزح الاستقطاب الغشائي الناتج عن نقص الأكسجة، وهذا بدوره يبرز فعالية العديد من الإنزيمات المستهلكة للآدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP، وبالتالي تنفذ مخازن الطاقة وتسوء حالة نقص التروية، تحمي حاصرات قنوات الكالسيوم النسيج من خلال تثبيط دخول الكالسيوم إلى الخلايا القلبية والخلايا العضلية المساء للوسادة الشريانية التاجية والجهازية، ولذلك فإن جميع حاصرات الكالسيوم هي موسعات شريانية تنقص تؤثر العضلات المساء والمقاومة المحيطة (راجع صفحة 206 من أجل وصف آلية فعل هذه المجموعة من الأدوية)، تؤثر هذه الأدوية بجرعاتها العلاجية السريعة بشكل رئيسي على مقاومة العضلات المساء الوعائية والعضلة القلبية، (لاحظ: يؤثر الفيراباميل بدرجة رئيسية على العضلة القلبية، بينما يؤثر النيفيديبين بدرجة أكبر على العضلات المساء في الأوعية المحيطة، ويعتبر الديلتيازيم وسطاً في تأثيره بينهما). تخفف جميع حاصرات الكالسيوم ضغط الدم، وقد تسمى لقصور القلب نتيجة تأثيرها السلبي في التقلص العضلي. (لاحظ: إن الغناق المتغير الناتج عن التشنج القوي للأوعية التاجية (سواء بالجهود أو في الراحة) الشكل 4-18) وليس عن زيادة حاجة العضلة القلبية من الأوكسيجين يمكن السيطرة عليه بالناياتريت المشوية أو حاصرات قنوات الكالسيوم؛ بينما تعتبر حاصرات بيتا مضادة للاستطباب).

Nifedipine .A

هو مركب مشتق من الدايبهيدروبيريدين يعمل بشكل رئيسي كموسع وعائي شرياني، بينما يمتلك تأثيراً أصغرياً على التوصيل القلبي وسرعة القلب، تمتلك الأدوية الأخرى من هذا الصنف Amlodipine و Felodipine و Nifedipine، خصائص قلبية وعائية مشابهة ما عدا الألوذيين الذي لا يؤثر على سرعة القلب، وينتج عنه يعطي النيفيديبين فعولاً على شكل أقراص مديدة التحرر، ويخضع لاستقلاب كبدي معطياً منتجات تفرس في البول والبراز، تفيد تأثيرات النيفيديبين الموسعة للأوعية في معالجة الخناق المتغير الناتج عن التشنج التاجي القوي، قد يسبب النيفيديبين تبيغا، صداعاً، هبوط ضغط دموي، ووذمة محيطية، كتأثيرات جانبية لفعاليته الموسعة للأوعية، يعتبر الإمساك مشكلة بالنسبة لجميع حاصرات قناة الكالسيوم، وبما أن النيفيديبين لا يمتلك فعلاً معاكساً للودي (إلا القليل ربما) فقد يسبب تسرعاً قليلاً انعكاسياً إذا كان التوسع الوعائي انحيطي ملحوظاً. (لاحظ: تم الإجماع على أنه يجب اجتناب مركبات الدايبهيدروبيريدين قصيرة الأمد في داء الشريان التاجي.)

Verapamil .B

ييجس الفيراباميل النقل من الأذينة إلى البطين مباشرة، ويقلص سرعة القلب وقلوصيته وحاجته من الأوكسيجين ويخفض ضغط الدم، يسبب الفيراباميل تأثيرات سلبية في التقلص العضلي أكبر من تأثيرات النيفيديبين، ولكنه أضعف منه في توسيع للأوعية، يستقلب الدواء بشكل كبير في الكبد، ولذلك يجب ضبط جرعته بحذر. عندما يعطى للمصابين بخلل في الوظيفة الكبدية، يمنع استعمال الفيراباميل عند وجود انخفاض وظيفة القلب أو شذوذات في التوصيل الأذيني البطيني، يسبب هذا الدواء أيضاً الإسهال، ويجب استعماله بحذر عند المرضى الذين يتناولون الديجوكسين لأن الفيراباميل يزيد مستويات الديجوكسين.

Diltiazem .C

يمتلك الديلتيازيم تأثيرات قلبية وعائية شبيهة بالفيراباميل، فكلما الدوائين يبطئان



الشكل 4.18

يحصر جريان الدم في الشريان التاجي جزئياً بلوحات عصبية شريانية



الشكل 5.16

معالجة الخناق عند المصابين بأمراض مرافقة، COPD - الداء الرئوي المسد الزمن

التوصيل الأذيني البطيني ويتقصان سرعة إطلاق العقدة الجيبية الناعمة، يتقص الدبليتايزيم سرعة القلب، ولكن على نحو أقل من الفيرايباميل، ويتقص أيضا ضغط الدم، ويمكنه أن يخفف تشنج الشريان التاجي ولذلك فهو يفيد خصوصا عند المصابين بالخناق المتأخر. يستقلب بشكل كبير في الكبد، تأثيراته الضائرة قليلة الحدوث (وهي نفس التأثيرات الضائرة لحاصرات الكالسيوم الأخرى)، تداخلاته الدوائية مشابهة لتلك التي للفيرايباميل.

يلخص الشكل 5-16 معالجة الخناق عند المرضى المصابين بأمراض مرافقة.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

الجواب B = يسبب النايتروغليسرين صداعاً شديداً غالباً عند 30-80 % من المرضى المعالجين به. الخيارات الأخرى غير صحيحة.

1.18 مريض عمره 66 عاماً يشتكي من ألم صدري بعد أي جهد مستمر. شخص له خناق عصيدي. ويوصف له نايتروغليسرين تحت اللسان لمعالجة الألم الصدري الحاد. أي من التأثيرات المضائرة التالية من المحتمل أن يعاني منها هذا المريض؟

- A. فرط ضغط الدم.
- B. صداع نابض.
- C. يطفء قلبي.
- D. خلل وظيفي جنسي.
- E. فقر دم.

الجواب D = يسبب النايتروغليسرين تضرعاً قلبياً انعكاسياً بسبب حضانة الموسعة للأوعية. يتم حصر هذا الانعكاس بالبروبرانولول. التأثيرات الأخرى إما أنها لا يمكن الوقاية منها بالبروبرانولول أو أنها غير ناجمة عن المايتروغليسرين (الوذمة).

2.18 وُصف للمريض السابق أيضاً بروبيرانولول للوقاية من نوب الخناق. حاصرات بيتا لها فائدة إضافية في الوقاية من أي من التأثيرات الجانبية التالية للنايتروغليسرين؟

- A. الدوخة.
- B. ميتهيموغلوبينيميا.
- C. الصداع الكنايض.
- D. تسرع القلب الانعكاسي.
- E. الوذمة.

الجواب D = يمكن لصقعة الشروغليسرين عبر الأنف أن تعمل مستويات ثابتة دموية تدوم لأكثر من 24 ساعة. وبسبب احتمال حدوث الحمل لحائه يوصي بتزج الخناق بعد 8-16 ساعات للمناع يشفاء التخمض. الأثيرل نايتريز. لتزغليسرين عند اللسان والأمبولول جميعها تمتلك لتزات تاثير قصيرة. بإثر الحافيفة الهيدرازين نوب الخناق.

3.18 مريض عمره 88 عاماً عولج بنجاح من الخناق المحرض بالجهد ولعدة سنوات. يشتكي حديثاً من صحو أثناء الليل مع ألم صدري. أي من الأدوية التالية بقي من الخناق الليلي عند هذا المريض؟

- A. Amyl Nitrite.
- B. نايتروغليسرين (تحت اللسان).
- C. نايتروغليسرين (لصقعة عبر الأدمة).
- D. Esmolol.
- E. Hydralazine.

الأدوية المضادة لارتفاع الضغط Antihypertensive Drugs

١. نظرة عامة

الأدوية الخافضة لضغط الدم

المدرات البولية

Bumetanide
Eplerenone
Furosemide
Hydrochlorothiazide
Spironolactone
Triamterene

مخضرات بيتا

Atenolol
Carvedilol
Labetalol
Metoprolol
Nadolol
Prapranalol
Timolol

منشطات الإنزيم المحول للأنجوتنسين

Benazepril
Captopril
Enalapril
Fosinopril
Lisinopril
Moexipril
Quinapril
Ramipril

يعرف ارتفاع الضغط إما بارتفاع مستمر في ضغط الدم الانقباضي (SBP) أكثر من 140 ملم ز. أو بارتفاع الضغط الانقباضي (DBP) أكثر من 90 ملم ز. ينتج ارتفاع الضغط عن ازدياد تؤثر العضلات الملساء الوعائية المحيطة الذي يؤدي إلى ازدياد المقاومة الشريانية وتناقص مواسعة Capacitance الجهاز الوريدي، ويكون سبب زيادة المقاومة الوعائية غير معروف في معظم الحالات. إن ارتفاع الضغط اضطراب شائع جداً، ويصيب حوالي 15% من سكان أمريكا الشمالية (60 مليون شخص). وعلى الرغم أن العديد منهم يكونون بدون أعراض فإن ارتفاع الضغط المزمن — سواء الانقباضي أو الانقباضي — قد يؤدي إلى حوادث وعائية دماغية وقصور قلب احتقاني واحتشاء عضلة القلب وإصابة كلوية. يتنص وقوع الأمراض والوقايات عندما يشخص ارتفاع الضغط مبكراً ويعالج بشكل ملائم، ونظراً للطبيعة المترقبة لارتفاع الضغط، فإن التقرير السابع للجنة الوطنية قد صنفت ارتفاع الضغط في أربعة مجموعات من حيث التدبير العلاجي، ويشمل التصنيف:

الطبيعي (SBP أقل من 120؛ DBP أقل من 80)

ما قبل ارتفاع الضغط (SBP بين 120-139؛ DBP بين 80-89)

ارتفاع الضغط، مرحلة أولى (SBP بين 140-159؛ DBP بين 90-99)

ارتفاع الضغط، مرحلة ثانية (SBP أعلى من 160؛ DBP أعلى من 100)

١١. سبببات ارتفاع الضغط

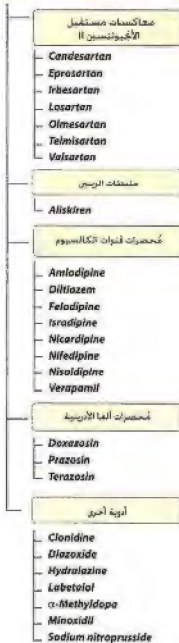
على الرغم من أن ارتفاع الضغط قد يحدث ثانوياً لعدديتات مرضية أخرى، فإن أكثر من 90% من المرضى مصابون بارتفاع الضغط الأساسي Essential hypertension، وهو اضطراب غير معروف المنشأ يؤثر على الألبية المنتظمة لضغط الدم، القصة العائلية الإيجابية تزيد من احتمال إصابة الشخص بارتفاع الضغط. معدل وقوع ارتفاع الضغط الأساسي أعلى بأربعة أضعاف في السنود منه في البيض، ويصيب الذكور في متوسط العمر أكثر من الإناث في متوسط العمر. تشمل العوامل البيئية المؤهبة: أسلوب الحياة المكرب (الإجهاد النفسي)، والتدخين العالي من الصوديوم مع القناء، والتخخين، يلخص الشكل 1-19 الأدوية المستخدمة في علاج ارتفاع الضغط.

الشكل 1.19

ملخص للأدوية الخافضة لضغط الدم

III. آليات التحكم بضغط الدم

الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم (تتمتع)



يتم ضبط ضغط الدم الشرياني ضمن مجال ضيق لكي يزود الأنسجة بالأكسجين الكافي وفي نفس الوقت دون أن يسبب ضرراً في الجعلة الوعائية، خصوصاً الطبقة الشريانية الباطنة intima، يتناسب ضغط الدم الشرياني مباشرة مع ناتج ضرب نتاج القلب بالمقاومة الوعائية المحيطية (الشكل 2-19)، يتم ضبط كل من نتاج القلب والمقاومة المحيطية بشكل رئيسي بواسطة آليتين متداخلتين: منعكسات مستقبلات الضغط التي يتوسطها الجهاز العصبي الودي، وجعلة الرئتين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (الشكل 19-8). إن معظم الأدوية الخافضة للضغط تخفّض ضغط الدم غير إنقاص نتاج القلب و/أو بانقاص المقاومة المحيطية.

A. مستقبلات الضغط والجهاز العصبي الودي

إن منعكسات مستقبلات الضغط التي يتشارك فيها الجهاز العصبي الودي مسؤولة عن التنظيم السريع لضغط الدم، من لحظة إلى أخرى، ويؤدي هبوط ضغط الدم إلى قيام العصبونات الحساسة للضغط (مستقبلات الضغط في قوس الأهر والجيبوب السباتية) بإرسال دفقات أقل إلى المراكز القلبية الوعائية في الحبل الشوكي، ويعزز ذلك استجابة انعكاسية تتجلى في ازدياد نتاج الودي وتناقص نتاج اللاودي إلى القلب والأوعية، مما ينتج عنه تقيض وعائي وازدياد نتاج القلب. ينتج عن هذه التغيرات ارتفاع معاوض في ضغط الدم (راجع الشكل 19-8).

B. جعلة رينين - أنجيوتنسين - الألدوستيرون

تعمل الكلية على الضغط طويل الأمد لضغط الدم من خلال تعديل حجم الدم، حيث تستجيب مستقبلات الضغط في الكلية لنقص الضغط الشرياني (ولتنبيه الودي من مستقبلات بيتا) بإطلاق إنزيم الرينين (راجع الشكل 19-3). يؤدي المدخل المنخفض للصوديوم وزيادة فقدان الصوديوم إلى زيادة إطلاق الرينين، حيث يقوم هذا البيبتيداز بتحويل الأنجيوتنسينوجين إلى أنجيوتنسين I الذي يتحول إلى أنجيوتنسين II بتوسط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE. الأنجيوتنسين II هو أقوى مقبض وعائي دوراني في الجسم ويقبض الشريانات والأوردة مسبباً ارتفاع الضغط، ويملك الأنجيوتنسين II فضلاً مقبضاً وعائياً تفضيلاً على الشريانات الصادرة في الكلية الكلوية الأمر الذي يزيد الرشح الكبي. وإضافة إلى ذلك، ينه الأنجيوتنسين II إفراز الألدوستيرون مما يزيد من عود امتصاص الصوديوم ويزيد حجم الدم، تيزداد ارتفاع الضغط أكثر. إن تأثيرات الأنجيوتنسين II هذه يتواسطها تثبيع مستقبلات angiotensin II-AT1.

IV. الاستراتيجيات العلاجية لارتفاع الضغط

إن الغاية من المعالجة الخافضة للضغط هي إنقاص المراضة والوفيات القلبية الوعائية والكلوية، إن العلاقة بين ضغط الدم واختطار الحوادث القلبية الوعائية مستمرة، حتى أن معالجة ارتفاع الضغط المعتدل بتقريب الأمراض القلبية الوعائية بشكل كبير. إن الصنف الجديد المسمى (ما قبل ارتفاع الضغط Prehypertension) يشر هذه العلاقة ويؤكد الحاجة إلى إنقاص ضغط الدم لدى عموم السكان من خلال التثقيف وممارسة سلوكيات خافضة لضغط الدم، يمكن السيطرة على ارتفاع الضغط الخفيف غالباً بدواء واحد؛ ولكن معظم المرضى يحتاجون أكثر من دواء واحد لضبط ضغط الدم لديهم، تنص التوصيات العلاجية الحالية على بدء المعالجة بدواء ثنائي مما لم يكن

(الشكل 19-1)

مخلص للأدوية الخافضة لضغط الدم.



الشكل 2.19

العوامل الرئيسية المؤثرة في ضغط الدم.

هناك أسباب تدفع نحو استعمال أصناف دوائية أخرى (الشكل 4-19). إذا لم يتم ضبط ضغط الدم بشكل كاف عندئذ يضاف دواء ثان يتم اختياره بحيث تكون تأثيراته الضائرة - مع الدواء الأول - أقل ما يمكن. يضاف عادة حاصر β إذا كان الدواء الأول مدرأ، أو يضاف دواء مدر إذا كان الدواء الأول من حاصرات بيتا. ويمكن إضافة موسع وعائي كخطوة ثالثة إذا فشلت الخطوتان السابقتان، كما يمكن بدء المعالجة بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين II أو حاصرات مستقبل $\text{angiotensin II-AT}_1$ أو حاصرات قنوات الكالسيوم.

A. الرعاية الفردية المخصصة Individualized Care

تستجيب مجموعات محددة من مرضى ارتفاع الضغط على نحو أفضل لأحد



الشكل 3.19

استجابة الجهاز العصبي الودي وجملة الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون نحو نقص الضغط.



الشكل 4.19

معالجة ارتفاع الضغط بوجود أمراض مرافقة. إن الأصناف الدوائية الموجودة ضمن المستتابات الغامقة تحسن النتيجة (مثلاً في السكري أو أمراض الكلية). بغض النظر عن ضغط الدم. [ملاحظة: تعد ARBs بدائل عن ACEis.]

ACEis + مثبطات الإنزيم المحول للأجيوتنسين: حاصرات مستقبل الأجيوتنسين.



الشكل 5.19

تواتر حدوث الأمراض المرافقة بين مرضى ارتفاع الضغط.

الأصناف الدوائية أكثر من غيره، فمثلاً يستجيب المرضى السود بشكل جيد، على المدرات وحاصرات قنوات الكالسيوم، ولكن المعالجة بحاصرات بيتا أو مثبطات ACE غالباً ما تكون أقل فاعلية. وعلى نحو مشابه، تفضل حاصرات قنوات الكالسيوم ومثبطات ACE والدرجات عند المسنين، بينما تكون حاصرات بيتا ومعاكسات ألفا أقل تحملاً. قد يصاحب ارتفاع الضغط وجود أمراض أخرى قد تتفاقم عند استعمال بعض خافضات الضغط، ويظهر الشكل 4.19 المعالجة المفضلة عند المصابين بارتفاع الضغط مع أمراض أخرى. في مثل هذه الحالات من المهم أن تتلاءم خافضات الضغط مع حالة المريض الخاصة. يظهر الشكل 5.19 تواتر حدوث الأمراض المصاحبة عند مجموعة المرضى المصابين بارتفاع الضغط.

B. مطاوعة المريض في المعالجة الخافضة للضغط

إن نقص مطاوعة المريض هو السبب الأكثر شيوعاً لفشل المعالجة الخافضة للضغط، وعادة ما يكون المريض المصاب بارتفاع الضغط لاعرضياً، ويُستعص خلال مسح روتيني وذلك قبل حدوث أذية واضحة في الأعضاء النهائية النهائية. ولذلك، وبشكل عام، يتم توجيه المعالجة نحو الوقاية من عواقب المستقبلية للمرض، وليس فقط تخفيف الانزعاج الحالي للمريض. قد تتنبأ التأثيرات الضائرة للمعالجة الخافضة للضغط، على المنافع المستقبلية لها، فمثلاً يمكن لحاصرات بيتا أن تنقص الرغبة



الشكل 6.19
أفعال المدرات التناجزية.

الجسدية وتحدث الغثانة عند الذكور، وخصوصاً في أوسط العمر وعند المسنين. إن التخلل في الوظيفية الجنسية المحرض دوائياً قد يدفع المريض لإيقاف المعالجة. وبذلك من المهم تعزيز مطاوعة المريض من خلال اختيار النظام العلاجي بعناية بحيث ينقص التأثيرات الضائرة ويقلل عدد الجرعات المطلوبة يومياً.

V. المدرات Diuretics

يمكن استعمال المدرات كخط أول في معالجة ارتفاع الضغط ما لم تكن هناك أسباب تضطر الطبيب لاختيار دواء آخر. إن المعالجة بجرعة منخفضة من المدرات مأمونة وفعالة في الوقاية من السكتة واحتشاء عضلة القلب وقصور القلب الاحتقاني وجميعها أمراض يمكن أن تسبب الوفاة. تقترح المخططات الحديثة بأن المدرات تتفوق على حاصرات بيتا عند المسنين.

A. المدرات التناجزية Thiazide Diuretics

إن جميع المدرات فعالة في معالجة ارتفاع الضغط ولكن الثيازيدات هي الأكثر استعمالاً.

1. **الأفعال:** المدرات التناجزية، مثل هيدروكلوروثيازيد Hydrochlorothiazide، تخفض ضغط الدم حيث تسبب زيادة إخراج الصوديوم والماء، ويسبب هذا تناقص الحجم خارج الخلوي مما يؤدي إلى نقص نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي (الشكل 6-19). ومع المعالجة المديدة يعود حجم البلازما إلى طبيعته، ولكن تنقص المقاومة المحيطية. تستعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم غالباً مع الثيازيدات.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تنقص المدرات التناجزية من ضغط الدم بوضعيته الوقوف والاستلقاء، وتادراً ما يحدث هبوط ضغط دم انتصابي إلا عند المسنين الذين يعانون من نفاذ الحجم. إن هذه الأدوية تعاكس احتباس الصوديوم والماء الذي يحدث في سياق المعالجة بالأدوية الأخرى الخافضة للضغط (كالهيدرالازين). ولذلك تعد الثيازيدات مفيدة في المعالجة المشتركة مع مختلف خافضات الضغط الأخرى مثل حاصرات بيتا ومثبطات ACE وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين والمدرات الحافظة للبوتاسيوم. تعيد المدرات التناجزية بشكل خاص في معالجة المرضى المسنين والسود، بينما تكون غير فعالة عند المصابين بقصور كلوي (عندما تكون تصفية الكرياتينين أقل من 50 ل/د) حيث قد تكون مدرات العروة ضرورية عند هؤلاء المرضى.

3. **الحرائك الدوائية:** المدرات التناجزية فعالة فورياً، وتختلف سرعة امتصاصها وإخراجها بشكل كبير، ولكن لا يتفوق أحدها على الآخر بشكل واضح. إن جميع المدرات التناجزية تعمل كـ Legands في جهاز إفراز الحمض العضوي في النفرين، وبذلك يمكن أن تناقص حمض البول على الإخراج.

4. **التأثيرات الضائرة:** تحرض المدرات التناجزية حدوث نقص بوتاسيوم الدم وفقرط حمض البول في الدم عند سبعة من المئة من المرضى، وفقرط سكر الدم عند عشرة من المئة. وقد يحدث أيضاً نقص مغنيزيوم الدم. وتجب مراقبة مستويات بوتاسيوم المصل بشكل وثيق عند المرضى المعرضين للإصابة بالانزيمات (وخصوصاً المصابين بضمخة البطين الأيسر أو المرض القلبي الإقفاري أو نقصور القلبي المزمن) وهؤلاء الذين يتناولون المدرات التناجزية مع الستيرويدات في نفس الوقت.

B. مدرات العروة Loop Diuretics

تعمل مدرات العروة على نحو سريع، حتى عند المرضى الذين يعانون من سوء وظيفة الكلية أو الذين لا يستجيبون على المدرات الثيازيدية أو المدرات الأخرى. تسبب مدرات العروة نقص المقاومة الوعائية الكلية وازدياد الجريان الدموي الكلوي. [لاحظ أن مدرات العروة تزيد من محتوى البول من شوارد الكالسيوم، بينما تعمل المدرات الثيازيدية على إنقاص تركيز الكالسيوم في البول.]

C. المدرات الحافظة للبوتاسيوم Potassium-sparing diuretics

Triamterene و Amiloride هما مشطبان للنقل البشري للصوديوم في آخر النبيبات القاصية والجامعة. أما Spironolactone و Eplerenone فهما من معاكسات مستقبل الألدوستيرون. وجميع هذه الأدوية الأربعة تنقص فقدان البوتاسيوم في البول. Spironolactone يمتلك فائدة أخرى هي إيقاف إعادة التشكيل القلبي cardiac remodeling التي تحدث في قصور القلب. (الفصل 22، ص 257 يتضمن مناقشة كاملة حول المدرات.)

VI. حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينية

يوصى حالياً باستعمال حاصرات بيتا كخط أول في معالجة ارتفاع الضغط، وذلك عند وجود مرض آخر مصاحب (الشكل 19-4) - مثلاً، قصور القلب. وتعتبر هذه الأدوية ناجحة ولكن هناك بعض الموانع لاستعمالها.

A. الأفعال

تنقص حاصرات بيتا ضغط الدم بشكل رئيسي عبر إنقاص النتاج القلبي (الشكل 19-7). كما تنقص أيضاً النتاج الودي من الجهاز العصبي المركزي، وتثبط إطلاق الرينين من الكليتين، فتتقصر تشكل الأنجيوتنسين II وإفراز الألدوستيرون، إن حاصر بيتا النموذجي هو Propranolol الذي يعمل على مستقبلات β_1 و β_2 . تعتبر حاصرات بيتا الانتقائية β_1 مثل Metoprolol و Atenolol من بين حاصرات بيتا الأكثر استعمالاً. يمكن إعطاء حاصرات β_1 الانتقائية بحذر لمرضى ارتفاع الضغط المصابين أيضاً



الشكل 19.7

أفعال العوامل الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينية.



هبوط ضغط الدم



بقعة قلبي



تعبي



أرق



خلل الوظيفة الجنسية

الشكل 8.19

بعض التأثيرات الضائرة لحاصرات بيتا.

بالتريو، حيث يعتبر يمنع استعمال البروبرانولول لديهم نتيجة حصاره لمستقبلات β_2 التي تتوسط توسع القصبات (راجع ص 220 لمناقشة حاصرات بيتا). يجب توخي الحذر عند استعمال حاصرات بيتا لدى المصابين بقصور قلب حاد أو داء وعائي محيطي.

B. الاستعمالات العلاجية

1. **القنات السكانية المصابة بارتفاع الضغط:** حاصرات بيتا فعالة في معالجة ارتفاع الضغط عند البيض أكثر من السود، وعند الشباب أكثر من المسنين، [لاحظ أن الحالات التي لا يتنجح فيها استعمال حاصرات بيتا (كالداء الرئوي المسد المزمن، وقصور القلب الاحتقاني المزمن، والداء الوعائي المحيطي السائد العرضي الشديد) هي أكثر شيوعاً عند المسنين ومرضى السكري].

2. **مرضى ارتفاع الضغط المصابين بأمراض مرافقة:** تزيد حاصرات بيتا في معالجة الحالات التي قد تترافق مع ارتفاع الضغط مثل تسرع القلب فوق البطيني، والاحتشاء السابق في عضلة القلب، والخلق الصدري، وفشل القلب المزمن، وصداع الشقيقة.

C. الحرائك الدوائية

حاصرات بيتا لأمالة بالطريق الفموي. يخضع البروبرانولول لاستقلاب مرور أولي واسع وشديد التعير. قد تحتاج حاصرات بيتا عدة أسابيع لتظهر كامل تأثيراتها.

D. التأثيرات الضائرة

1. **التأثيرات الشائعة:** قد تسبب حاصرات بيتا يبطء القلب وتأثيرات جانبية عصبية مركزية مثل التعب والنعاس والأرق والإهلاسات، وقد تسبب هذه الأدوية هبوط ضغط الدم (الشكل 8-19). قد تنقص حاصرات بيتا الرغبة الجنسية وتسبب العنانة. [ملاحظة: خلال الوظيفة الجنسية المحرض دوائياً قد ينقص بشكل كبير من مطاوعة المريض].

2. **تبدلات في شحوم الدم:** قد تسبب حاصرات بيتا اضطراباً في استقلاب الشحوم، فتتفحص من كوليسستيرول البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL) وتزيد الشحوم الثلاثية في البلازما.

3. **سحب الدواء:** قد يسبب السحب المفاجئ حدوث خلل في صدري، واحتشاء عضلة قلبية، وحتى الموت المفاجئ عند مرضى نقص التروية القلبية. ولذلك يجب أن تسحب المعالجة الحاصرة لبيتا تدريجياً (على مدى 2-3 أسابيع) عند المرضى المصابين بارتفاع الضغط والداء القلبي الإقفاري.

VII. مثبطات ACE

يوصى باستعمال مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مثل Lisinopril و Enalapril، عندما يوجد ما يمنع من استعمال أدوية الخط العلاجي الأول المفضلة (المدرات أو حاصرات بيتا) أو عندما تكون غير فعالة. وبالرغم من الاستعمال الواسع لمثبطات ACE فإنته من غير الواضح ما إذا كان استعمالها يزيد من اختطار أمراض كبرى أخرى.

A. الأفعال

تعمل مثبطات ACE على إنقاص ضغط الدم من خلال إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية بدون أن تسبب زيادة انعكاسية في نشاط القلب أو سرعته أو قلوبيته. تحصر هذه الأدوية إنزيم ACE الذي يشطر الأنجيوتنسين I ليشكل الأنجيوتنسين II



تأثيرات مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

(المقبض الوعائي الفعال: الشكل 9-10)، إن هذا الإنزيم المحول مسؤول أيضاً عن تدرك البراديكينين. أما مثبطات هذا الإنزيم فتتقصص مستويات الأنجيوتنسين II وتزيد مستويات البراديكينين. ويحدث التوسع الوعائي نتيجة للتأثيرات المشتركة لنقص التقبض الوعائي الناتج عن تناقص مستويات الأنجيوتنسين II وللتأثير الموسع الوعائي القوي للبراديكينين المرتفع. تنقص مثبطات ACE مستويات الأنجيوتنسين II في الدوران مما يؤدي إلى نقص إفراز الألدوستيرون والذي بدوره يسبب تناقص احتباس الصوديوم والماء.

B. الاستعمالات العلاجية

على نحو مشابه لحاصرات بيتا، تكون مثبطات ACE أكثر فعالية عند مرضى ارتفاع الضغط البينض والشباب. ولكن عندما تستعمل مثبطات ACE مع الدورات فإن فعاليتها تصبح مماثلة بين المرضى السود والبيض المصابين بارتفاع الضغط. وباستعمالها مع حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين فإن مثبطات ACE تبطئ تطور اعتلال الكلية السكري وتنقص بيلة الألبومين. كما أن مثبطات ACE فعالة أيضاً في تدبير قصور القلب المزمن. وتعتبر مثبطات ACE علاجاً قياسياً في تدبير المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب، حيث يبدأ إعطاؤها بعد 24 ساعة من نهاية الاحتشاء.

C. التأثيرات الضائرة

تشمل: سعالًا جافًا، وطفحًا، وحصى، وتبدلاً في الذوق، وهبوط ضغط الدم (في حالات نقص الحجم)، وفقر بوتاسيوم الدم (الشكل 10-10). يحدث السعال الجاف عند حوالي 10% من المرضى ويعتقد أنه ناجم عن ازدياد مستويات البراديكينين في الشجرة الرئوية. وتجب مراقبة مستويات البوتاسيوم، ويمنع إعطاء مستحضرات البوتاسيوم (أو أطعمة غنية به) أو الدورات الحافظة للبوتاسيوم. الوذمة الوعائية تادرة الحدوث ولكنها ارتكاس محتمل ومهدد للحياة وقد تكون ناتجة أيضاً عن ازدياد مستويات البراديكينين. ونظراً لخطر حدوث الوذمة الوعائية والغشي المتعلق بالجرعة الأولى فيمكن إعطاء الجرعة الأولى من مثبطات ACE في مكتب الطبيب مع المراقبة الوثيقة. قد يحدث قصور كلوي عكوس عند المرضى المصابين بتضيق شديدي ثنائي الجانب في الشريان الكلوي. إن مثبطات ACE سامة للجنين ويجب عدم استعمالها عند النساء الحوامل.

VII. معاكسات مستقبل الأنجيوتنسين II

تعتبر حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II (اختصاراً ARBs) أدوية بديلة عن مثبطات



الشكل 10.19

بعض التأثيرات الضائرة لمثبطات ACE.

ACE. وهي تحصر مستقبلات AT₁. الدواء النموذجي لها هو اللوسارتان Losartan. وفي الوقت الحالي توجد ستة أدوية من ARBs. أفعالها الفارماكولوجية شبيهة بمثبطات ACE حيث تحدث توسعاً شريانياً ووريدياً وتحصر إفراز الألدوسترون، وبالتالي تخفض ضغط الدم وتقلص احتباس الماء والصوديوم. وهذه الأدوية لا تزيد مستويات البراديكنين. ARBs تقلص السمية الكلوية عند السكريين، مما يجعلها أدوية مفضلة عند السكريين المصابين بارتفاع الضغط. تأثيراتها الضائرة شبيهة بتأثيرات مثبطات ACE، على الرغم من أن اختطار السعال والوذمة الوعائية أقل بكثير. وهي أدوية سامة للجنين. [تمت مناقشة معاكسات مستقبل الأنجيوتنسين على نحو كامل الفصل 18.]

IX. مثبطات الرنين

تم طرح الأليسكيريّن lisikiren، المثبط الانتقائي للرينين، كدواء خاضع للضبط. يثبط هذا الدواء الرنين بشكل مباشر وبذلك يؤثر بشكل باكر في جملة الرنين- أنجيوتنسين-الدوستيرون بالمقارنة مع مثبطات ACE، أو ARBs. وهو يخفض ضغط الدم بنفس فعالية ARBs ومثبطات ACE والتأثيرات، كما يمكن مشاركتها مع خافضات الضغط الأخرى كالمدرات ومثبطات ACE و ARBs وحاصرات قناة الكالسيوم. يمكن أن يسبب الدواء الإسهال وخاصة بالجرعات العالية، وقد يسبب السعال والوذمة الوعائية ولكن بدرجعة أقل من مثبطات ACE. يمنع إعطاء الدواء خلال الحمل. إن مشاركة الجرعات الأعظمية من الأليسكيريّن مع الفالسارتان تقلص ضغط الدم أكثر مما يقله الجرعة الأعظمية لكل دواء على حدة، ولكن ليس أكثر مما نتوقه من معالجة بدوائين من مجموعتين مختلفتين. يحدث هرق بوتاسيوم الدم بشكل أكثر شيوعاً عند المرضى الذين يتناولون الأليسكيريّن مع الفالسارتان.

X. حاصرات قناة الكالسيوم

يوصى باستعمال حاصرات قناة الكالسيوم في الحالات التي يمنع فيها استعمال أدوية الضغط الأول أو تكون غير فعالة. وهي أدوية فعالة في معالجة ارتفاع الضغط عند المرضى المصابين بالحنق والسكري. يجب اجتناب الجرعات العالية من حاصرات الكالسيوم قصيرة الأمد لأنها تزيد من اختطار احتشاء عضلة القلب بسبب التوسع الوعائي المفرط ومنعكس تنبيه القلب الواضح.

A. أصناف حاصرات قناة الكالسيوم

تقسم حاصرات قناة الكالسيوم إلى ثلاثة أصناف كيميائية. ويمتلك كل منها خصائص حرارية دوائية مختلفة واستطبابات سريرية مختلفة (الشكل 11-19).

1. مركبات الـ **ديفينيلامين** **Diphenylalkylamines**: الفيراباميل هو الدواء المستعمل الوحيد من هذه المجموعة في أمريكا الشمالية. وهو الأقل انتقالية من باقي حاصرات قناة الكالسيوم ويمتلك تأثيرات هامة على كل من القلب والخللايا العضلية الملساء الوعائية. ويستعمل في معالجة الحناق وتسرع القلب فوق البطني وصداغ الشقيقة.

2. الـ **بنزوثيازيبينات** **Benzothiazines**: الديلتيازيم هو الدواء الوحيد المستعمل من هذه المجموعة في أمريكا الشمالية. ويؤثر (على نحو مشابه للفيراباميل) على الطلايا القلبية والعضلية الملساء الوعائية، ولكن تأثيراته السلبية على التقصص العضلي القلبي أقل وضوحاً بالمقارنة مع الفيراباميل. يمتلك الديلتيازيم تأثيرات جانبية مقبولة.



الشكل 11.19

أفعال حاصرات قناة الكالسيوم

3. **الدايهدروبيريدينات Dihydropyridine**: يشمل هذا الصنف من حاصرات قناة الكالسيوم النيفيديبين كجيل أول، وخمسة عوامل من الجيل الثاني لمعالجة الأمراض القلبية الوعائية وهي: Amlodipine و Felodipine و Isradipine و Nifedipine و Nicardipine. وتختلف أدوية الجيل الثاني من حيث حرائكها الدوائية واستعمالاتها الممتدة وتداخلاتها الدوائية. تمتلك جميع مركبات الدايهدروبيريدينات ألفة نحو قنوات الكالسيوم الوعائية أكبر من ألفتها نحو قنوات الكالسيوم القلبية، ولذلك فهي تفضل في معالجة ارتفاع الضغط. تتميز بعض الأدوية الأحدث مثل أملوديبين والنيكارديبين بقلّة تداخلها مع الأدوية القلبية الوعائية الأخرى كالديجوكسين والوارفارين التي غالباً ما تستعمل بالمشاركة مع حاصرات الكالسيوم.

B. الأفعال

يلعب تركيز الكالسيوم داخل الخلية دوراً هاماً في المحافظة على توتر العضلات الملساء وتقلص العضلة القلبية. يدخل الكالسيوم إلى الخلايا العضلية عبر قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولتاج، ويحرض ذلك إطلاق الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية والميتوكوندريا مما يزيد أيضاً من مستويات الكالسيوم في الهيولى. إن معاكسات قناة الكالسيوم تحصر دخوله من خلال ارتباطها بقنوات الكالسيوم من النمط 1 في القلب والعضلات الملساء للأوعية المحيطية والتاجية. ويسبب هذا ارتخاء في العضلات الملساء الوعائية فتتوسع الشريانات بشكل رئيسي.

C. الاستعمالات العلاجية

تمتلك حاصرات قناة الكالسيوم بشكل متأصل تأثير غدر للصوديوم، وذلك فلا



الشكل 12.19

بعض التطبيقات العلاجية لحاصرات قنوات الكالسيوم.

تحتاج عادة لإضافة مدر. تفيد هذه الأدوية في معالجة مرضى ارتفاع الضغط المصابين أيضاً بالخناق، الربو، السكري و/أو أمراض وعائية محيطية (الشكل 19-12). يستجيب مرضى ارتفاع الضغط السود على نحو جيد على حاصرات قناة الكالسيوم،

D. الحرائك الدوائية

تمتلك غالبية هذه الأدوية أعماراً نصفية قصيرة (8-5 ساعات) بعد إعطاء الجرعة الفموية، ويجب إعطاء الدواء 3 مرات يومياً للمحافظة على ضغط جيد لارتفاع الضغط. المستحضرات ذات الإطلاق البطيء متوفرة للاستعمال وتسمح بجرعات متباعدة، يملك الأملوديبين عمراً نصفياً طويلاً جداً ولا يحتاج لأن يعطى كمستحضر للإطلاق البطيء.

E. التأثيرات الضائرة

يحدث الإمساك عند 10% من المرضى المعالجين بالفيرا باميل. أما الدوخة والصداع والشعور بالتعب وهي أعراض ناجمة عن نقص ضغط الدم فهي أكثر شيوعاً مع الدايفيدوبيريدينات (الشكل 19-13). يجب تجنب الفيرا باميل عند المصابين بقصور القلب الاحتقاني أو الحصار الأذيني البطيني وذلك نظراً لتأثيراته السلبية على التقلص العضلي القلبي وسرعة النقل داخل عضلة القلب.

XI. الأدوية الحاصرة لمستقبلات ألفا (α) الأدرينية

البرازوسين والدوكسازوسين والتيرازوسين هي حاصرات تناضسية لمستقبلات α1 الأدرينية، وهي تنقص المقاومة الوعائية المحيطية وتخفض الضغط الدموي الشرياني بإرخائها للعضلات الملساء الشريانية والوريدية. تسبب هذه الأدوية تغيرات صغيرة فقط فينتاج القلب والجريان الدموي الكلوي والرشح الكبي، ولذلك لا يحدث تسرع قلب مديد، ولكن يحدث احتباس للسوائل والملح. وقد يحدث هبوط ضغط انتصابي عند بعض الأشخاص. يستعمل Prazosin في معالجة ارتفاع الضغط الخفيف إلى المتوسط، ويعطى بالمشاركة مع البروبرانولول أو مع مدر من أجل التأثير الإضافي. قد يكون إعطاء حاصر بيتا ضرورياً لإضعاف التأثير قصير الأمد لتسرع القلب الانعكاسي. إن تسرع القلب الانعكاسي والغثسي المتعلق بالجرعة الأولى غالباً ما يكونان من التأثيرات الضائرة العامة (الضائفة) لهذه الأدوية. يزداد معدل حدوث قصور القلب الاحتقاني عند المرضى الذين يتناولون الدوكسازوسين لوحده بالمقارنة مع الذين يتناولون مدرّاً تيازبيدياً لوحده. ويسبب التأثيرات الجانبية وحديث التصل وتوفر خافضات ضغط أكثر أماناً ضمن النادر أن تستعمل حاصرات ألفا في معالجة ارتفاع الضغط. التامسولولين هو حاصر α1 مع أفضلية أكبر نحو العضلية البروستاتية ويستعمل في معالجة قرحة تصنع البروستات.

XII. الأدوية الحاصرة لمستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية

لايتولول وكارفيدلول هما دواءان يحصران كلا من المستقبلات: α1 و β1 و β2. ومع أن الكارفيدلول خافض ضغط فعال فهو يستعمل بشكل رئيسي في علاج قصور القلب، وقد تبين أنه ينقص الوفيات المتعلقة بقصور القلب.

XIII. الأدوية الأدرينية ذات الفعل المركزي

Clonidine A

الكلوندين هو مثقل α2 ينقص التدفق الأدريني المركزي، ويستعمل على نحو رئيسي



إمساك



دوخة



صداع



تعب



هبوط الضغط

الشكل 19-13

بعض التأثيرات الضائرة لحاصرات قنوات الكالسيوم

في معالجة ارتفاع الضغط الذي لا يستجيب على نحو كافٍ للمعالجة بدوائين أو أكثر، الكلونيدين لا ينقص جريان الدم الكلوي أو الرشح الكبيبي ولذلك فهو يفيد في معالجة ارتفاع الضغط المسحوب بمرض كلوي، يمتص الكلونيدين على نحو جيد بعد إعطائه عبر الفم ويطرَح عن طريق الكلية، ولكونه قد يسبب احتباس الماء والصوديوم فإنه يوصف عادة بالمشاركة مع مدر. التأثيرات الضائرة خفيفة عموماً ولكن هذا الدواء قد يسبب تركباً وجفافاً في مخاطية الأنف، ويحدث ارتفاع الضغط الارتدادي بعد السحب المفاجئ للكلونيدين، ولذلك يجب سحبه تدريجياً إذا كان الطبيب يرغب بتبديله.

B. ألفا-ميثيل دوبا α -Methyldopa

ألفا ميثيل دوبا هو مقلد α_2 ويتحول مركزياً إلى ميثيل نورإبينفرين ليتفص من التدفق الأدريني من الجهاز العصبي المركزي. ويؤدي هذا إلى انقاص المقاومة المحيطية الإجمالية وتناقص ضغط الدم. وهو لا ينقص نتاج القلب ولا ينقص جريان الدم إلى الأعضاء الحيوية. ونظراً لأن جريان الدم الكلوي لا ينقص باستعمال ألفا ميثيل دوبا، فإنه يعد مفيداً بشكل خاص في معالجة ارتفاع الضغط عند المصابين بقصور كلوي. تشمل تأثيراته الجانبية الأكثر شيوعاً الترنين والتعباس. كما تم استعمله عند الحوامل ذوات الضغط المرتفع.

XIV. الموسعات الوعائية Vasodilators

إن مرخيات العضلات المساء ذات الفعل المباشر مثل Minoxidil و Hydralazine لم تكن تستعمل كأدوية رئيسية لمعالجة ارتفاع الضغط، تفعل موسعات الأوعية من خلال إزدياد للعطلات المساء الوعائية حيث تنقص المقاومة وبالتالي ينقص ضغط الدم. تسبب هذه الأدوية تنبهاً انعكاسياً للقلب ينتج عنه منعكسات تنافسية من إزدياد قلوصية القلب وسمرة القلب واستهلاك الأكسجين، وقد تعرض هذه الأفعال حدوث الخناق أو احتشاء عضلة القلب أو القشل القلبي عند الأشخاص المؤهين. تزيد موسعات الأوعية أيضاً تركيز ريتين البلازما الأمر الذي يؤدي إلى احتباس الماء والصوديوم. يمكن منع هذه التأثيرات الجانبية غير المرغوبة من خلال إعطاء مدر أو حاصر بيتا مع الموسع الوعائي.

A. هيدرالازين Hydralazine

يسبب هذا الدواء توسعاً وعائياً مباشراً، حيث يؤثر بشكل رئيسي على الشرايين والشريينات، وينتج عن ذلك تناقص المقاومة المحيطية الذي يؤدي بدوره إلى إزدياد منعكس سرعة القلب ونتاجه. يستعمل الهيدرالازين في معالجة ارتفاع الضغط معتدل الشدة. يوصف تقريباً في كل الأوقات مع حاصر بيتا مثل Propranolol (ليوازن) تسرع انقباض الإنكاسي) ومدر (لتنقص من احتباس الصوديوم). تنقص هذه الأدوية الثلاثة معاً نتاج القلب وحجم البلازما والمقاومة الوعائية المحيطية. إن إعطاء الهيدرالازين لوحده هو طريقة مقبولة لضبط ضغط الدم في حالات ارتفاع الضغط الصلي. من التأثيرات الضائرة: صداع، تسرع قلب، غثيان، تعرق، اضطراب نظم، وتآهب للغثاق. يمكن حدوث المتلازمة الشبيهة بالذأب الضاممي بالجرعة العالية، ولكنها قابلة للعكس بإيقاف الدواء.

B. مينوكسيديل Minoxidil

يوسع المينوكسيديل أوعية المقاومة (الشريينات) ولا يؤثر في أوعية المواسعة (الويزينات). ويعطى قموياً لمعالجة ارتفاع الضغط الشديد إلى الخفيف المتعد على الأدوية الأخرى، قد يكون تسرع القلب الانعكاسي واحتباس السوائل شديدين ويتطلبان مشاركة مدر



الشكل 14.19

زمن الوصول إلى ذروة التأثير ومدة التأثير لبعض الأدوية المستخدمة في ارتفاع الضغط الإسعافي.

أو حاصر بيتا، يسبب المينوكسيديل اختباساً خطيراً للماء والصوديوم مما يؤدي إلى حمل جعيمي مفرط، ووذمة، وقصور قلبي احتقاني. [لاحظ: تسبب المعالجة بالمينوكسيديل أيضاً فرط الأشعاع Hypertichosis (نمو شعر الجسم). يستعمل هذا الدواء الآن لمعالجة الصلع الذكري].

XV. ارتفاع الضغط الإسعافي Hypertensive Emergency

يعتبر ارتفاع الضغط الإسعافي أمراً نادراً ولكنه يهدد للحياة، حيث يكون ضغط الدم الانبساطي أكثر من 150 ملمز (مع ضغط دموي انقباضي أكثر من 210 ملمز) ما موجودات أخرى طبيعية، أو يكون الضغط الانبساطي 130 ملمز عند شخص لديه مضاعفات موجودة سابقاً مثل الاعتلال الدماغي أو النزف الدماغي أو فشل البطين الأيسر أو التضيق الأبهرى. وتُرعى المعالجة إلى إنقاص ضغط الدم بسرعة.

A. نيتروبروسايد الصوديوم Sodium Nitroprusside

يعطى النيتروبروسايد وريدياً ويسبب توسعاً وعائلياً فورياً مع تسرع قلبي انعكاسي. وله القدرة على إنقاص ضغط الدم عند جميع المرضى بغض النظر عن سبب ارتفاع الضغط (الشكل 14-19). يمتلك هذا الدواء تأثيراً قليلاً خارج الجملة الوعائية، ويؤثر على العضلات الملساء الشريانية والوريدية على نحو متعادل. [لاحظ: بسبب تأثيره على الأوردة أيضاً، فإنه يستطيع إنقاص العمل القلبي القلبي]. يستقلب الدواء بسرعة (عمره النصفي دقائق) ويتطلب تسريباً مستمراً للمحافظة على فعله الخافض للضغط، كما يمتلك قليلاً من التأثيرات الضائرة فيما عدا تلك الناجمة عن هبوط الضغط بالجرعة المفرطة. ينتج عن استعمال النيتروبروسايد شوارد السيانييد، وقد يحدث التسمم بالسيانييد نادراً ويعالج بالتسريب الوريدي للثيوسلفات الصوديوم فيعطي ثيوسلفات الذي هو أقل سمية ويعطرح من طريق الكلية. [لاحظ: النيتروبروسايد سام إذا أعطي شهوياً بسبب حملهته إلى سيانييد]. النيتروبروسايد حساس للضوء، ويجب حفظه بعيداً عن الضوء عندما يكون في محلول.

B. لابتالول Labetalol

لايتالول هو حاصر أدريني ألفا وبيتا، يعطى على شكل بلعة وريدية أو تسريباً وريدياً في ارتفاع الضغط الإسعافي. لا يسبب اللايتالول تسرعاً قلبياً انعكاسياً، وله نفس موانع استعمال حاصرات بيتا الثلاثائية. أما المحدد الرئيسي لاستعماله فهو عمره النصفي الطويل الذي يعيق معالجته السريعة (الشكل 14-19).

C. فينولدوبان Fenoldopam

هو مقلد لمستقبل D1 الدوباميني المحيطي، ويعطى تسريباً وريدياً. وخلافاً لنخاضات الضغط الأخرى التي تغطي حقناً فهو يحافظ على الإرواء الكلوي أو يزيده في الوقت الذي يخفض فيه ضغط الدم. ويمكن استعماله بأمان في حالات ارتفاع الضغط الإسعافية وقد يكون مفيداً بشكل خاص عند مرضى القصور الكلوي. يمنع استعمال الدواء عند المصابين بالزرق.

D. نيكارديبين Nicardipine

هو حاصر قناة الكالسيوم، يمكن إعطاؤه تسريباً وريدياً. الجرعة الأولى 5 ملغ/سا ويمكن زيادتها إلى 15 ملغ/سا كحد أقصى. السلبية الرئيسية له في معالجة ارتفاع الضغط الإسعافي هو عمره النصفي الطويل (حوالي 8 ساعات) مما يعيق معالجته السريعة.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

الجواب: A. السعال تأثير ضار لمثبط ACE الـ losartan هو حاصر مستقبل الأيونوتنسين وله فائدة مشابهة لتثبط ACE ولكنه % يسبب السعال. الأدوية الأخرى أيضاً لا تسبب هذا التأثير الجانبي.

1.19 مريض عمره 45 عاماً شُخص له حديثاً ارتفاع الضغط، وبدأت معالجته بدواء واحد بهدف إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية ومنع احتباس الصوديوم والماء. تطور لديه سعال مستمر. أي من الأدوية التالية له نفس المانع ولكن لا يسبب السعال؟

- .A. Losartan
- .B. Nifedipine
- .C. Prazosin
- .D. Propranolol

الجواب: D. يسبب البرازوسين هبوط ضغط الدم بالجرعة الأولى لأنه يحصر مستقبلات α_1 الأدرينية، ويتم التغلب من هذا التأثير بالمدة بعدة دقائق من الدواء وتقسيم الجرعة % لتلك الأدوية الأخرى هذا التأثير الضار.

2.19 أي من الأدوية التالية قد يسبب هبوطاً سريعاً في ضغط الدم وإغماء عند البدء بإعطائه؟

- .A. Atenolol
- .B. Hydrochlorothiazide
- .C. Nifedipine
- .D. Prazosin
- .E. Verapamil

الجواب: A. يحدث ازدياد في الممانعة العنكبونية الوعائية بالإيقاف المفاجئ للكلونيدين بعد الإعطاء الحظوي. وقد يحدث ارتفاع ضغط غير مسبق عليه. يجب أن يفطم المريض بهدوء عن الكلونيدين بينما يتم البدء بمضادات الضغط الأخرى. الأدوية الأخرى لا تسبب الممانعة هذه الظاهرة.

3.19 أي من الأدوية الخافضة للضغط يؤهب لنوبة ارتفاع الضغط نتيجة الإيقاف المفاجئ له؟

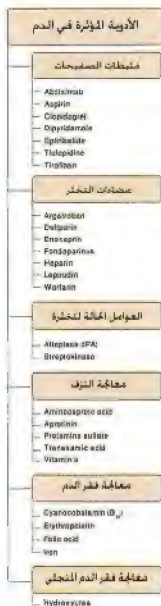
- .A. Clonidine
- .B. Diltiazem
- .C. Enalapril
- .D. Losartan
- .E. Hydrochlorothiazide

الجواب: D. جاصرات بيتا كاليندولول تؤثر على الأداء الجنسي وتغني من حمل التورن. لا تسبب الأدوية الأخرى هذه التأثيرات الجانبية.

4.19 مريض عمره 48 عاماً عُولج بنجاح بـ دواء ثيازيدي لمدة خمس سنوات. ازداد ضغط الدم لديه خلال الأشهر الثلاثة الماضية، فأعطيت معالجة دوائية إضافية. اشتكى من عدة حالات من عدم القدرة على التمتع، وكذلك لم يعد يستطيع إتمام ثلاث مماريات من التمتع. ما هو خافض الضغط التالي الذي تمت إضافته؟

- .A. Captopril
- .B. Losartan
- .C. Minaxidil
- .D. Metoprolol
- .E. Nifedipine

١. نظرة عامة



يتناول هذا الفصل الأدوية المعقدة في معالجة ثلاثة من الاضطرابات الوظيفية الدموية الهامة: الخثار، والنزف، وفقر الدم. الخثار هو تشكل غير مرغوب للجلطة ضمن الوعاء الدموي، وهو شذوذ الإرقاء الأكثر شيوعاً. تتضمن الاضطرابات الخثارية احتشاء العضلة القلبية الحاد، الخثار الوريدي العميق، والصمة الرئوية، والسكتة الإقفارية الحادة. وتعالج هذه الاضطرابات بأدوية مثل مضادات التخثر وحالات الفايبرين. أما الاضطرابات النزفية التي يفشل فيها الإرقاء فهي أقل شيوعاً من الأدوية الخثارية الصمية. تشمل هذه الاضطرابات: الناعور الذي يعالج بنقل العامل الثامن المحضر بتقنية تأشب DNA، وعوز الفيتامين K الذي يعالج بمستحضرات غذائية منه. إن فاقات الدم الناتجة عن أعوار غذائية، مثل فقر الدم بعوز الحديد الشائع، يمكن أن تعالج إما بمستحضرات غذائية أو دوائية. أما الأشخاص المصابون بفقر الدم وراثي السبب، كالسوء المنجلي، فيمكن أن يستفيدوا من علاجات إنشائية. أنظر الشكل 1-20 الذي يلخص الأدوية المؤثرة في الدم.

٢. الخثار والصمة Thrombus Vs. Embolus

أولاً، ثمة بعض التعاريف لتوضيح المناقشة حول التجلطات الدموية غير المرغوبة: تسمى الجلطة التي تلتصق بجدار الوعاء الخثرة، أما الجلطة التي تطفو في الدم داخل الوعاء فتسمى الصمة. لذلك عندما تفصل الخثرة فإنها تصبح صمة، وكلاهما خطير لأنها قد يسببان انسداداً في الأوعية الدموية ويحرمان الأنسجة من الأوكسجين والعناصر الغذائية. يحدث الخثار الشرياني غالباً في الأوعية متوسطة الحجم التي تكون مؤهلة للخثار بسبب وجود أفات سطحية في الخلايا البطانية ناجمة عن التصلب العصيدي. يتكون الخثار الشرياني عادة من جلطة غنية بالصفائح، بينما يحدث الخثار الوريدي نتيجة الركود الوريدي الدموية أو التضييق غير الملائم لشلال التخثر. الناجم غالباً عن خلل آليات الإرقاء الدفاعية الطبيعية، في الخثار الوريدي النموذجي تتكون جلطة غنية بالفايبرين مع كمية من الصفائح أقل بالمقارنة مع الجلطات الشريانية.

٣. الاستجابة الصفيفية للإصابة الوعائية

إن المرض الفيزيائي للجلطة الوعائية، كالوخز أو الجرح، يبدأ سلسلة معقدة من التفاعلات بين الصفيفات والخلايا البطانية وشلال التخثر، ينتج عنها تشكل سدادة Plug (جلطة) صفيفية-فايبرينية في مكان الوخز. إن تشكل الخثرة غير المرغوب بها

الشكل 1.20

يلخص الأدوية المستعملة في الاضطرابات الدموية.

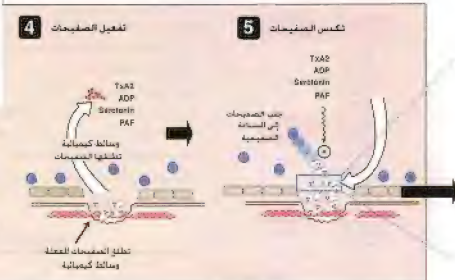
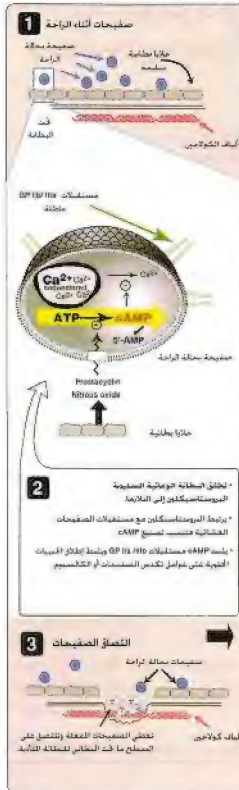
يمر بالعديد من الخطوات نفسها التي تتشكل بها الجلطة الطبيعية، ما عدا أن المنبه المطلق هو حالة مرضية داخل الجعلة الوعائية وليس رصاً فيزيائياً خارجياً.

A. الصفائح في حالة الراحة Resting Platelets

تعمل الصفائح كحرس ومراقب لسلامة البطانة الوعائية. في غياب الإصابة تدور الصفائح بحرية، لأن توازن الإشارات الكيميائية يشير إلى أن الجعلة الوعائية غير متأذية (الشكل 20-2).

1. **الوسائط الكيميائية التي تُركَّب في الخلايا البطانية:** تقوم الخلايا البطانية السطية بتركيب الوسائط الكيميائية مثل البروستاسايلين وأكسيد النايترك NO والتي تعمل هذه الوسائط كمنظمات لتكدس الصفائح. يعمل البروستاسايلين (بروستاغلاندين P_2) من خلال ارتباطه بمستقبلات على غشاء الصفائح ذات سلسلة بتركيب الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP: الشكل 20-2) - وهو مرسل داخل خلوي، يترافق ارتفاع مستويات cAMP داخل الخلوي مع تناقص شوارد الكالسيوم داخل الخلوي، مما يؤدي إلى تثبيط تفعيل الصفائح وما يتلوه من تحرير للعوامل المكثسة للصفائح [لاحظ أن الدايبيريдамون يثبط إنزيم فوسفو داي إستيراز الذي يعطل cAMP فيتحلل العمر الفعال cAMP]. إن الخلايا البطانية المتأذية تتركب كمية أقل من البروستاسايلين فيحدث نقص مَوْضِع في مستويات البروستاسايلين، كما ينقص ارتباط البروستاسايلين بالمستقبلات الصفيفية، فتتدنى مستويات cAMP داخل الخلية مما يؤدي إلى تكدس الصفائح.

2. **أدوار الثرومبين، والثرومبوكتسان، والكولاجين:** يحتوي غشاء الصَّفِيَّة أيضاً على مستقبلات للارتباط مع الثرومبين والثرومبوكتسان والكولاجين المكشوف. يكون مستوى الثرومبين والثرومبوكتسان في الدوران داخل الأوعية الطبيعية السائلة منخفضاً، وتغطي البطانة السائلة الكولاجين فيبقى في الطبقات تحت البطانية. تبقّى المستقبلات الصفيفية استجابة لذلك غير مشغولة وعاطلة، وبالتالي لا يبدأ التفعيل والتكدس الصفيفي. ولكن عندما تُشغَّل المستقبلات فإن كلا من هذه الأنماط من المستقبلات يطلق سلسلة تفاعلات تؤدي إلى تحرير الصفائح



الشكل 20.20

تتشكل السادة الإرقائية. PAF = العامل الفعّل للصفائح AA = حمض الأركيدونيك TXA₂ = ثرومبوكتسان A₂

لحبيبات داخل خلوية إلى الدوران، وهذا بدوره ينبه تكديس الصفيفات.

B. التصاق الصفيفات Platelet Adhesion

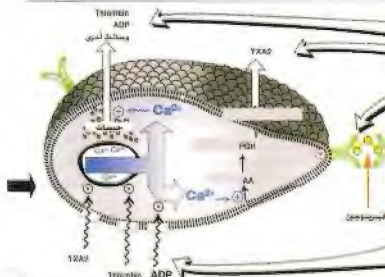
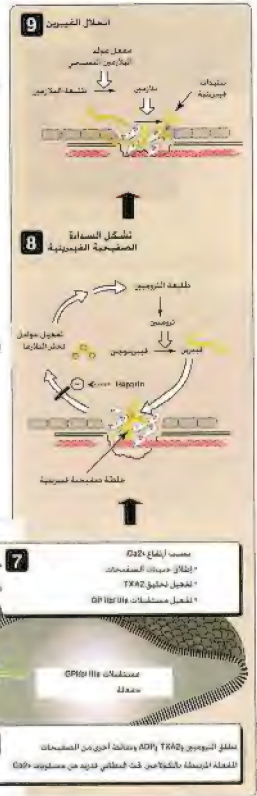
عندما تصاب البطانة تتصقق بها الصفيفات وتغطي ظاهرياً الكولاجين تحت البطانة المكشوف (الشكل 2-20)، وهذا يطلق سلسلة معقدة من التفاعلات الكيميائية ينتج عنها تفعيل الصفيفات.

C. تفعيل الصفيفات

إن المستقبلات الموجودة على سطح الصفيفات الآخذة بالاتصاق تتفعل بواسطة كولاجين النسيج الضام المستطين، وهذا يسبب تبدلات مورفولوجية في الصفيفات (الشكل 3-20)، ويجعلها تحرر حبيبات تحتوي وسائط كيميائية مثل أدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP)، ترومبوكسان A₂، سيروتونين، العامل المُفعل للصفيفات (PAF)، والترومبين (الشكل 2-20). ترتبط هذه الجزيئات (المحملة بالإشارة) بمستقبلات في الغشاء الخارجي للصفيفات غير المُفعلة التي تمر بالقرب منها. تعمل هذه المستقبلات كحساسات Sensors تتفعل بإشارات مُرسلة من الصفيفات المتصقة، فتصبح الصفيفات الهاجمة سابقاً مفعلة وتبدأ بالتكدس - وهذه أفعال يتوسطها عدد من أنظمة المرسال التي ينتج عنها في النهاية ارتفاع مستويات الكالسيوم وتناقص تركيز cAMP ضمن الصفيفات.

D. تكدس الصفيفات Platelet Aggregation

تسجم زيادة شوارد الكالسيوم في الهيولى الخلوية المرافقة للتفعيل عن تحرير المخزون المحتجز ضمن الصفيفات (الشكل 2-20). يؤدي هذا إلى 1) تحرير الحبيبات الصفيفية الحاوية على وسائط مثل ADP والسيروتونين اللذين يفعلان الصفيفات الأخرى؛ 2) تفعيل تصنيع الترومبوكسان A₂؛ و 3) تفعيل مستقبلات (Gp IIb/IIIa) التي ترتبط مع الفايبرينوجين (طليعة الفايبرين) وتنظم التداخل الصفيفي-الصفيفي وتشكيل الخثار (الشكل 2-20). الفايبرينوجين هو بروتين سكري ذواب بالبالزما،



الشكل 2.20: إنتاج وتشكيل السدادة الإرقالية (تابع الصفحة المقابلة)

الصفائح أثناء الرحلة



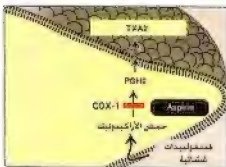
الصفائح المتعشدة

الشكل 3.20

مسح إلكتروني تصوير مجهري للصفائح



الشكل 4.20

تفعيل وتكدس الصفائح، GP، بروتين
سكريري

الشكل 5.20

يشبط الأسبرين سبيل أكسجيناز (COX-1) الحفزي بشكل غير عكوس.

يرتبط بمستقبلات (GP IIb/IIIa) موجودة على صفيحتين متضلفتين في آن معاً مؤدياً إلى ارتباط متصالب للصفائح وتكدسها ثم إلى تسارع تكدس الصفائح لأن كل صفيحة مفعلة تستطيع ضم صفيحات أخرى (الشكل 20-4).

E. تشكل جلطة Formation of a clot

يؤدي التثبيط الموضعي لشلل التخثر، بالعوامل النسيجية المتحررة من النسيج المصاب وبالبوتسائط التي على سطح الصفيحات، إلى تشكل الثرومبين (العامل IIa)، الثرومبين هو بروتياز السيرين (Serine-protease)، بدوره يحفز على حلقة الفايبرينوجين إلى فايبرين الذي يدخل في تكوين الجلطة. ويحدث ارتباط متصالب لخيوط الفايبرين فيقيد في تثليث الجلطة، ويشكل سداة فيبرينية-صفيحية إرضائية (الشكل 20-2).

F. انحلال الفايبرين Fibrinolysis

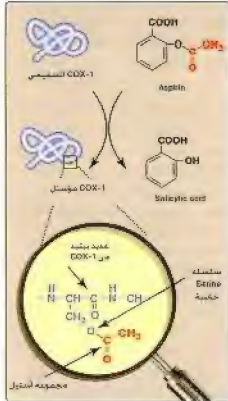
يتقلع مسيل حل الفايبرين موضعياً أثناء تشكل السداة. يتحول البلازمينوجين (مطبعة البلازمين) إلى بلازمين (فيبرينولازين) بواسطة مفعلات البلازمينوجين النسيجية (الشكل 20-8). البلازمين يحد من نمو الجلطة ويذيب شبكة الفايبرين عندما يشفى الجرح. يتوافر حالياً عدد من الإنزيمات الجاهزة للفايبرين لمعالجة احتشاءات العضلة القلبية والنسبة الرئوية والسكتة الإقفارية.

IV. مثبطات تكدس الصفائح

إن مثبطات تكدس الصفائح تقلل تشكل الإشارات الكيميائية أو أفعالها التي تعزز تكدس الصفائح. إن الخطوة الأخيرة من هذه الاستجابة تجاه الرض الوعائي تعتمد على عائلة من مستقبلات البروتين السكرى GP القشائية التي-يعد تفعيلها -يمكنها الارتباط مع بروتينات الالتصاق مثل الفايبرينوجين، عامل فون فيليبراند، والفايبرونكتين. وإن الأكثر أهمية من بينها هو مستقبل GP IIb/IIIa الذي ينظم التفاعل بين الصفائح وتشكل الخثار. ولذلك فإن العوامل المفعلة للصفائح مثل الثرومبوكسان A₂، ADP، والثرومبين، والسيروتونين والكولاجين جميعها تعزز التبدل الشكلي الضروري من أجل ارتباط مستقبل بالجلاتين، وخاصة الفايبرينوجين. في الوقت نفسه، يرتبط الفايبرينوجين بمستقبلات GP IIb/IIIa في صفيحتين مختلفتين مما يؤدي إلى ارتباط صفيحي تصالبي وتكدس صفيحي (الشكل 20-4). إن مثبطات تكدس الصفائح المذكورة لاحقاً تثبط إنزيم سايكلوأكسجيناز COX-1 أو تحصر مستقبلات GP IIb/IIIa. وبذلك تؤثر على الإشارات التي تعزز تكدس الصفائح. وبما أن هذه العوامل تعطل آليات عمل مختلفة فقد تحدث تأثيرات متضادة وإضافة عندما تتم مشاركة أدوية من عدة أصناف. وهذه العوامل تقيد في الوقاية والمعالجة للأمراض القلبية الوعائية السادة. وفي المحافظة على العلوم الوعائية وبقاء الشريان مفتوحاً، وكعلاج مساعد مع مثبطات الثرومبين أو المعالجة الجاهزة للخثرة في احتشاء العضلة القلبية.

A. الأسبرين Aspirin

إن تثبيط الصفائح بالثرومبين والكولاجين و ADP ينتج عنه تفعيل فسفوليپاز الغشاء الصفيحي الذي يحرر حمض الأراكيدونيك من الغشاء الفسفوليپيدي. يتحول حمض الأراكيدونيك أولاً إلى بروستاغلاندين H₂ بتوسط سايكلوأكسجيناز COX-1 (الشكل 20-5). يستقلب FGH₂ لاحقاً إلى ثرومبوكسان A₂ الذي يتعزز في البلازما.



الشكل 6.20

أسيتلة COX-1 بالأسبرين
COX-1 سبيلوكواكسبيجناز

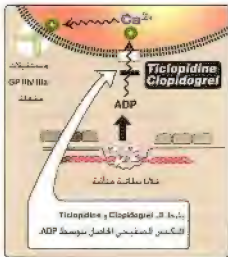
إن الثرومبوكسان A2 الذي يتم إنتاجه من قبل الصفائح المتكدسة يميز عملية التكتل الضرورية للتشكل السريع للسادة الإرقائية. يثبط الأسبرين تركيب الثرومبوكسان A2 من حمض الأراكيدونيك من خلال أسئلة غير عكوسة للسرين Serine ينتج عنها حصار وصول الأراكيدونات إلى الموقع الفعال وبالتالي تثبيط COX-1 (الشكل 6.20)، وذلك يزيح توازن الوسائط الكيميائية لصالح تأثيرات البروستاغلين المضادة لتكدس الصفائح، يحدث هذا التأثير المثبط بسرعة في الدوران اليائي. إن تثبيط ثرومبوكسان-A2 سينتاز والمحرض بالأسبرين والتثبيط القائي لتكدس الصفائح يدوم طيلة حياة الصفيحة عديمة النواة - حوالي سبعة إلى عشرة أيام، يستخدم الأسبرين حالياً للوقاية من قصص التروية الدماغية العابرة، ولانقاص حدوث احتشاءات القلب المتكررة، وانقاص الوفيات عند المرضى ما قبل وما بعد احتشاء العضلة القلبية، الجرعة الموصى بها من الأسبرين هي بين 81 إلى 325 ملغ، وتحدد الجرعة بناءً على التأثيرات الجانبية، يتناولون زمن الترف أثناء المعالجة بالأسبرين مسبباً مضاعفات تشمل ازدياد وقوع السكتة الدماغية النزفية إضافة إلى الترف الهضمي، وخاصة بالجرعات العالية. يستعمل الأسبرين غالباً بالمشاركة مع أدوية أخرى تمتلك خصائص مضادة للتجلط - مثل Heparin أو Clopidogrel. إن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مثل ibuprofen تثبط COX-1 من خلال تناقضها العابر على الموقع التحفيزي، إذا أخذ الإيبوبروفين بالتزامن مع الأسبرين، أو قبل ساعتين منه، فيمكنه أن يمنع الأسبرين من الوصول إلى شائعة السرين، وبذلك يعاكس فعل الأسبرين المثبط للصفائح. ولذلك يجب أن يؤخذ الأسبرين قبل الإيبوبروفين بـ 30 دقيقة أو على الأقل بعد 8 ساعات من تناوله، وعلى الرغم من أن celecoxib (وهو مثبط COX-2 انتقائي-راجع الفصل 39) لا يتداخل مع فعالية الأسبرين المضادة لتكدس الصفائح، إلا أن هناك بعض الدلائل على إمكانية مساهمة هذه الأدوية في الحوادث القلبية الوعائية وذلك بإزاحة توازن الوسائط الكيميائية لصالح الثرومبوكسان A2.

B. تيكلوبيدين Ticlopidine وكلوبيدوغريل Clopidogrel

هنا مركبان من Thienopyridines ومتشابهان جداً، ويحصران أيضاً تكديس الصفائح ولكن بألية مختلفة عن الأسبرين.

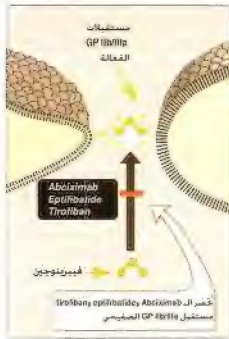
1. **ألية الفعل:** يثبط هذان الدواءان ارتباط ADP بمستقبلاتها على الصفائح وبالتالي يثبطان تفعيل مستقبلات GP IIb/IIIa الضرورية لارتباط الصفائح بفايبرينوجين وارتباطها فيما بينها (الشكل 7.20).

2. **الاستعمال العلاجي:** بالرغم من أن الدواءين متشابهان في البنية وألية العمل إلا أنهما يختلفان في الاستعمالات العلاجية. لقد سمح باستخدام التيكلوبيدين في الوقاية من نوب نقص التروية العابرة والسكتات عند من لديهم سابق حوادث دماغية خثرية، ويستعمل أيضاً كملاح مساعد مع الأسبرين بعد وضع زرع ستنت إكليلي بهدف تقليل حدوث الخثار في الستنت، ولكن بسبب الأرتكاسات الدموية، بما فيها نقص العدلات وغياب المحييات وقرقرية نقص الصفائح الخثرية (TTP) وفقر الدم الانامنع، فإنه يحتفظ بها للمرضى الذين لا يتحملون العلاجات الأخرى. أما الكلوبيدوغريل فقد تمت الموافقة على استعماله في الوقاية من حوادث التصلب العصيدي التالية لاحتشاء قلب حديث، والسكتة، والداء الشرياني المحيطي، وكذلك للوقاية من الصوالت الخثرية في المتلازمة الإكليلية الحادة (الغناق غير المستقر أو احتشاء العضلة القلبية بغياب موجة O). أيضاً، يستعمل الكلوبيدوغريل للوقاية من الحوادث الخثرية المرافقة للتدخلات الإكليلية



الشكل 7.20

ألية فعل Ticlopidine و Clopidogrel.
GP - بروتين سكري



الشكل 8.20

الآلية الفعلية لمحضرات البروتين السكري GPIIb/IIIa

عبر الجلد مع أو بدون ممتد إكليلي، وبالمقارنة مع التيكلويدين فإن الكلويدوغريل هو الدواء المفضل في حوادث نقص التروية القلبية، لأن هناك معطيات أكثر تدعم استعماله فيها، كما أن تأثيراته الضائرة إجمالاً أفضل، على الرغم من أن TTP قد تحدث مع استعماله.

3. **الحراشك الدوائية:** يؤثر الطعام على امتصاص التيكلويدين ولكنه لا يؤثر مع الكلويدوغريل، يرتبط كلا الدواءان بعد إعطائهما قوياً مع بروتينات البلازما بشكل كبير، ويستقبلان كبدياً بجملة الساييتوكروم P450 إلى مستقبلات فعالة ثم تحدد بعد. يحدث التأثير الأعظمي في 5-8 أيام؛ وبعد إيقاف المعالجة تحتاج جملة الصفائح بعض الوقت لتعود إلى طبيعتها. يطرح الدواءان ومستقبلاتهما بالطريقتين البولي والبرازي، يجب توخي الحذر عند استعمال التيكلويدين نظراً للارتكاسات الضائرة الدموية الشديدة المرافضة لاستعماله. يطيل كلا الدواءان النزف، ولا يوجد دريافق لذلك، من التأثيرات الخطيرة للتيكلويدين نقص العدلات، فقرية نقص الصفائح الخثرية، فقر الدم اللامستع، ولذلك يجب مراقبة الدم بشكل متكرر وخاصة خلال الأشهر الثلاثة الأولى من المعالجة. يسبب الكلويدوغريل تفاعلات ضائرة أقل، وينقص العدلات فيه أقل، لقد بينت التقارير حدوث فقرية نقص الصفائح الخثرية كتأثير ضائر لكلا الدواءين، وبما أن بإمكان الدواءين تثبيط ساييتوكروم P450 فهما قد يتداخلان مع استعمال أدوية مثل فينيتوين، تولوبيتاميد، وارفارين، وهنوثاستاتين، وتاموكسيفين إذا أخذنا في نفس الوقت. وقد ذكرت التقارير حدوث انسداد بالفينيتوين عند أخذه مع التيكلويدين.

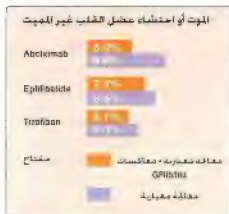
Abciximab G

أدى إدراك الدور الرئيسي لمستقبل GPIIb/IIIa الصفحي في تقييد تكديس الصفائح إلى توجيه المحاولات إلى حصار هذا المستقبل في الصفائح المغلفة. وأدى ذلك إلى تطوير ضد وحيد النسيلة خيميري Chimeric هو Abciximab الذي يتألف من المناطق الثابتة من الغلوبولين المناعي البشري متصلة بالشدفة IFab ضد وحيد النسيلة من القوارض موجبة ضد مركب GPIIb/IIIa، يارتباطه مع GPIIb/IIIa، يحصر الضد ارتباط الفايبرينوجين وعامل فون فيليبز أند؛ وبالتالي لا يحدث تكديس صفحي (الشكل 8-20).

يعطى Abciximab وريدياً مع الهيبارين أو الأسبرين كمساعد أثناء التدخل الإكليلي عبر الجلد من أجل الوقاية من المضاعفات القلبية الإقفارية، بعد إيقاف الترسيب يدوم التأثير المضاد للصفائح 24 إلى 48 ساعة بينما تعود الصفائح إلى وظيفتها الطبيعية تدريجياً. يتضمن التأثير الضائر الرئيسي لـ Abciximab احتمال النزف وخاصة إذا استعمل الدواء مع المميعات أو كان لدى المريض حالة نزفية سريرية. باعظ التمن الأمر الذي يحدد من استعماله في بعض الحالات.

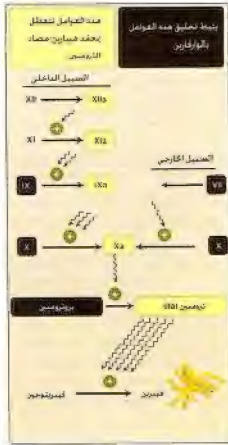
Tirofiban و Eptifibatide D

هنا مضادان للصفائح يؤثران على نحو شبيه بـ Abciximab-أي، يحصران المستقبل GPIIb/IIIa (الشكل 8-20). Eptifibatide هو ببتيد حلقي يرتبط مع GPIIb/IIIa في الموضع الذي يتداخل مع متواليات الأحماض أرجينين-غلايسين-أسبارتيك في الفايبرينوجين. أما Tirofiban فليس بببتيداً، ولكنه يحصر نفس الموضع الذي يحصره Eptifibatide. وكما يتم عمل Abciximab فإن بإمكان هذين المركبين إقصاء وقوع المضاعفات الختارية المرققة للمتلازمات الإكليلية الحادة، عند إيقاف الترسيب الوريدي تتم تصفية هذين العاملين من البلازما بسرعة، ولكن التأثير قد يدوم حتى 4 ساعات. توجد مقدمات مستحضرات للترسيب الوريدي، أما المستحضرات الفموية من محصرات GPIIb/IIIa فهي ذات سمية شديدة. يطرح Eptifibatide ومستقبلاته عبر الكلية، ويطرح Tirofiban دون تبدل عبر الكلية أيضاً. النزف هو التأثير الضائر



الشكل 9.20

تأثيرات معاكسات مستقبل GPIIb/IIIa على وقوع الموت أو احتشاء عضل القلب غير المعتمد التالي للتوسيع التاجي عبر الجلد، إن هذه المعطيات من عدة دراسات، لذلك فإن وفوق المضاعفات معالجة معيارية كالهيبارين ليس نفسه لكل دواء.



الشكل 10.20

تشكل جلطة الفايبرين.

الرئيسي لكلا الدوائين. يلخص الشكل 9-20 تأثيرات معاكسات مستقبل GP IIb/IIIa على الوضيات واحتشاء العضلة القلبية.

E. دايبيريدامول Dipyridamole

موسع وعائي تاجي يستخدم وفاقياً لمعالجة الخناق، يعطى عادة بالمشاركة مع الأسبرين أو الثوارفارين. وهو غير فعال عندما يعطى بمفرده، يزيد مستويات cAMP داخل الخلية من خلال تثبيط *cyclic nucleotide phosphodiesterase* مؤدياً إلى انخفاض تركيب الثرومبوكسان A₂. كما قد يقوي تأثير البروستاساينكدين في معاكسة التصاق الصفائح ولذلك ينقص التصاق الصفائح على السطوح المولدة للخثار (الشكل 20-2). تقترح المعطيات الضئيلة المتوافرة أن الدايبيريدامول يساهم فقط بشكل هامشي في الفصل المضاء للخثار للأسبرين. ولكن إذا أعطي الدايبيريدامول بالمشاركة مع الثوارفارين فإنه يبدى فعالية في تثبيط انطلاق الصفات من الصمامات القلبية البديلة.

V. تخثر الدم Blood Coagulation

إن عملية التخثر التي تولّد الثرومبين تتألف من سبيلين متداخلين - السبيل الداخلي والسبيل الخارجي. ربما يكون السبيل الخارجي أكثر أهمية في الجسم الحي، ويُبتدأ بتفعيل عامل التجلط السابع VII بواسطة العامل النسيجي: الثرومبوبلاستين (وهو بروتين شعبي تفرزه الخلايا البطانية المفعلة، والكريات البيضاء المفعلة، وطلائع الفايبرين تحت البطانة، والخلايا العظمية المضاء تحت البطانة في موضع الأذية الوعائية. يجرى إطلاق السبيل الداخلي من خلال تفعيل عامل التجلط الثاني عشر XII بعد تماسه في المختبر مع الزجاج أو السطوح المشحونة بشدة. أما في الجسم الحي فقد يبتدئ هذا السبيل بتماس العامل XII مع السطوح الخلية المشحونة العاوية على الفوسفوليبيدات.

A. تشكل الفايبرين

يتضمن كل من السبيلين شلالاً من التفاعلات الإنزيمية تحول مختلف العوامل البلازمية (طلائع إنزيمية) بشكل متتالي إلى أشكالها الفعالة (الإنزيمية). وفي النهاية يتشكل العامل العاشر الفعال (Xa) الذي يحول البروثرومبين (العامل II) إلى ثرومبين (العامل IIa، الشكل 10-20). يلعب الثرومبين دوراً رئيسياً في التخثر إذ أنه المسؤول عن توليد الفايبرين الذي هو بروتين سكري يشكل هيكلًا شبكيًا من الخثرة الدموية. إذا لم يتشكل الثرومبين، أو تمت إعاقة وظيفته (مثلاً، بواسطة مضاد الثرومبين III) فإن التخثر سوف يُثبط. إن كل خطوة في عملية التفعيل هي حفازية؛ مثلاً، يمكن لوحدة واحدة من العامل العاشر المفعّل (Xa) أن تولّد 40 وحدة من الثرومبين. الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج كميات كبيرة من الفايبرين في موضع الأذية.

B. دور السطوح الخلية

إن كل قطاع في شلال التخثر يحدث عند سطح خلية مفعلة حيث يكون قد تم تشكيل معقد بروتين-بروتين ذي أساس فوسفوليبيدي. ويتألف هذا المعقد من السطوح الفعالة التي يقدمها: فوسفوليبيد (وبشكل أساسي فوسفاتيديل سيرين) لصفائح فعالة أو خلايا بطانية مفعلة، وإنزيم (عامل تخثر مفعّل)، وركيزة (طلائع إنزيمية لعامل التخثر التالي)، بالإضافة إلى عامل مساعد. إن شوارد Ca²⁺ أساسية في هذه العملية، حيث تقوم بتشكيل جسر بين الفوسفوليبيدات الشاذية وثمالات حمض غاما-كاربوكسي غلوتاميك من عوامل التخثر، (لاحظ: تستعمل خالطات الكالسيوم، كمضاد إيثيلين داي أميد زباعي الأستريك، أو السيترات، لإزالة Ca²⁺ من أجل منع التخثر في الأنبوب المخبري.)

G. مثبطات التخثر

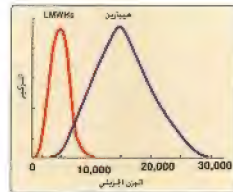
من الضروري أن يتم حصر التخثر عجلياً في موضع الأذية الوعائية. هناك العديد من المثبطات داخلية المنشأ لعوامل التخثر، تتضمن البروتين C والبروتين 6 ومضاد الثرومبين III ومثبط سبيل العامل النسيجي، إن آلية عمل العديد من مضادات التخثر (المميعات)، كالهيبارين والركبات المتعلقة به، تتضمن تعميلاً للمثبطات داخلية المنشأ (وبشكل أساسي مضاد الثرومبين III).

VI. مضادات التخثر Anticoagulants

تعمل مضادات التخثر إما على تثبيط فعل عوامل التخثر (مثبطات الثرومبين، كالهيبارين والركبات المتعلقة به) أو التأثير على تركيب عوامل التخثر (معاكسات الفيتامين K، مثل الوارفارين).

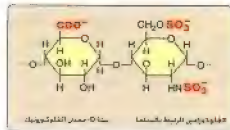
A. مثبطات الثرومبين: الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMWHs)

الهيبارين هو مضاد تخثر سريع الفعل، قابل للحقن، يستعمل غالباً على نحو حاد ليؤثر على تشكيل الخثرات. يوجد الهيبارين في الطبيعة على شكل جزيئة كبيرة تتشكل معقداً مع الهيستامين في الخلايا البدينة ويكون دوره الفيزيولوجي مجهولاً. لقد تم استخلاصها للاستعمال التجاري من أمعاء الخنزير. الهيبارين غير المجزأ Unfractionated Heparin هو مزيج من سلسلة مستقيمة وجزيئات شاردية من غليكوز أمينوغليكان Glycosaminogucans ذات أوزان جزيئية متفاوتة بشكل واسع (الشكل 11-20). إنه حامضي بقوة بسبب وجود السلالات ومجموعات حمض الكربوكسيل (الشكل 12-20). [لاحظ أن مصطلح الهيبارين في هذه المناقشة يشير إلى الشكل غير المجزأ من الدواء]. إن إدراك أن بإمكان الهيبارين ذا الوزن الجزيئي المنخفض (LMWHs) يمكن أن يعمل أيضاً كمضاد للتخثر أدى إلى عزل إنوكساپارين (Enoxaparin) وهو الهيبارين LMWH (6000)، الأول في الولايات المتحدة. إن الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض هي مركبات متغايرة (لها تلك حجم الهيبارين غير المجزأ)، ويتم إنتاجها بإزالة لمرمة Depolymerization الهيبارين غير المجزأ بشكل كيميائي أو إنزيمي. ولأن LMWHs خالية من بعض المسائئ المتعلقة بالبوليمير فقد حلت محل الهيبارين في الاستعمال السريري في العديد من الظروف. يستعمل الهيبارين في الوقاية من الخثار الوريدي ومعالجة مجموعة من الأمراض الخثارية كالصمة الرئوية واحتشاء العضلة القلبية الحاد.



الشكل 11.20

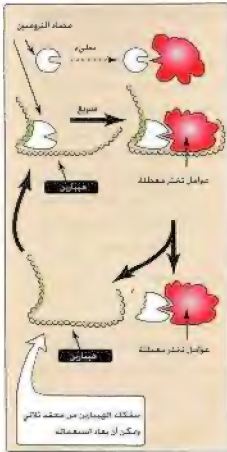
التوزيع النمذجي للوزن الجزيئي للهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMWHs).



الشكل 12.20

المكون ثنائي السكر من الهيبارين يبدى شحنتان سلبية ناجمة عن مجموعات الكربوكسيل والسلفات.

1. **آلية الفعل:** يعمل الهيبارين عند عدد من الأبعاد الجزيئية، ولكن تأثيره المضاد للتخثر يكون غالباً لارتباطه مع مضاد الثرومبين III (Antithrombin III)، الذي يسبب تعميلاً سريعاً لعوامل التخثر (الشكل 12-20). مضاد الثرومبين III (هو ألفا2ميوين) وهو يتبط إنزيمات بروتياز السيرين، بما فيها العديد من عوامل التخثر، وأهمها الثرومبين (العامل IIIa) والعامل العاشر المقفل (Xa) (الشكل 10-20). في غياب الهيبارين، يتداخل مضاد الثرومبين ببطء كبير مع الثرومبين والعامل العاشر المقفل. ترتبط جزيئات الهيبارين بمضاد الثرومبين III مسبباً تغيراً شكلياً فيه يضاعف سرعة عمله الفعالة. يثبط الهيبارين أيضاً كقالب حفازي من أجل التداخل مع مضاد الثرومبين III وعوامل التخثر المقفلة، كما يعمل كحفاز حقيقي يسمح لمضاد الثرومبين III بالارتباط بشكل أسرع مع الثرومبين والعامل العاشر المقفل الجائلي في الدوران وتثبيطهما (الشكل 14-20). وبخلاف ذلك، فإن LMWHs تشكل معقداً مع مضاد الثرومبين III وتعطل العامل العاشر المقفل - بما فيه المتوضع على سطوح الصفيحات - ولكنها لا ترتبط بشدة مع الثرومبين (IIIa). إن LMWHs أقل قدرة من الهيبارين على تعميل الصفيحات الخاملة. [لاحظ: إن متواليحة فريدة خماسية السكريات محتواة في الهيبارين و LMWHs هي التي تسمح بارتباطها بمضاد الثرومبين III (الشكل 14-20)].



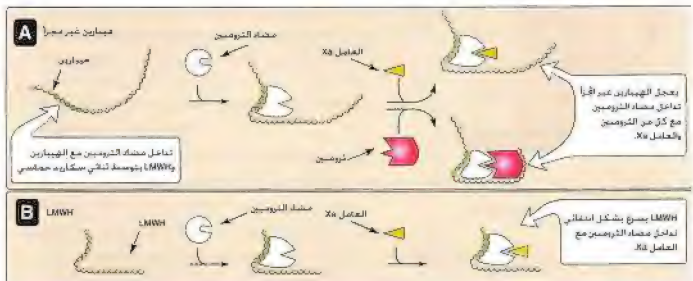
الشكل 13.20

يضعف الفيبرين تعجيل عوامل التخثر بواسطة مضاد الترومبين.

2. الاستعمالات العلاجية: إن كلا من الهيبارين و LMWHs يحدان من امتداد الخثرات وبذلك يمنع تشكل الفايبرين. كان الهيبارين الدواء الرئيسي المضاد للخثار المستعمل لمعالجة الخثار الوريدي العميق الحاد والانسداد الرئوي، كما ينقص أيضا من وقوع الذوب الخثرية الضمية الناجمة، يستعمل الهيبارين سريريا للوقاية من الخثار الوريدي بعد العمليات الجراحية عند المرضى الخاضعين للجراحة الانتقائية (كتبديل الركبة)، وفي التطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية، كما تنقص المعالجة الحالة للخثار بالهيبارين من عود تخثر الشريان التاجي. يستعمل هذا الدواء أيضا في الأجهزة خارج الجسم (مثل آلات التحال) لمنع الخثار. يعتبر الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض من مضادات التخثر المخففة لمعالجة النساء الحوامل اللواتي لديهن بدائل صمامية صناعية قلبية أو المصابيات بالخثار الضمي الوريدي، لأن هذه العوامل لا تعبر المشيمة (بسبب حجمها الكبير وشحنتها السلبية)، من عيزات الهيبارين أنه ذو بدء فعل سريع وينتهي تأثيره بسرعة بمجرد إيقاف المعالجة، ولكن استيعاب عنه ب LMWHs (مثل إينوكسابارين Enoxaparin و Dalteparin) ونظرا لإمكانية حقنها بشكل ملائم تحت الجلد مع الضغط حسب وزن المريض. وامتلاكها تأثيرات علاجية متوقعة، كما أن خصائصها الحركية معروفة أكثر (الشكل 15.20). إن LMWHs بشكل خاص لا تتطلب نفس المراقبة الشديدة التي يتطلبها الهيبارين، مما يوفر التكلفة المخففة وتكلفة وقت الممرضين. ولذلك فإن هذه الميزات جعلت LMWHs مفيدة في معالجة المرضى المقيمين في المستشفى ومرضى العيادات الخارجية.

3. الحرائك الدوائية

• الامتصاص: يحدث التأثير المضاد للتخثر للهيبارين خلال دقائق من حقنه الوريدي (أو بعد 2-1 ساعة من حقنه تحت الجلد)، بينما تحدث الفعالية الأعظمية لـ



الشكل 14.20

يتوسط الهيبارين والهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH) تعجيل الترومبين أو العامل Xa.

LMWHs	هيبارين	خصائص الدواء
4 ساعات	ساعات	العمر التوسيم أدوية
مكرر التسمية	مستقرة	الاستجابة السريعة للخطر
3000	500	التأثير الجيد
مكرر لكل يوم	مكرر	التأثير الجيد فريع
الطعام أو دواء	للشعر	مكرر العلاج

الشكل 15.20

بعض خصائص الهيبارين و LMWHs

LMWHs المضادة للعامل العاشر المتعل Xa بعد حوالي أربع ساعات من حقنها تحت الجلد. (أما Warfarin وهو مضاد فيتامين K فتحتاج فعاليتها 12-8 ساعة). يجب أن يعطى الهيبارين حقناً، إما عميقاً تحت الجلد أو وريدياً، لأنه لا يستطيع عبور الأغشية بسهولة (الشكل 16-20). تعطى مراكبات LMWHs تحت الجلد. [لاحظ: الحقن العضلي لكل الدواء مضاد استقلاب بسبب تشكل ورم دموي]. يعطى الهيبارين غالباً بشكل دفعة وريدية لإحداث تأثير ضروري مضاد للتخثر، ويليه جرعات أخفض أو تمريز، مستمر للهيبارين لمدة 10-7 أيام، مع معايرة الجرعة بحيث يكون زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (aPTT) معادلاً 1.5 إلى 2.5 ضعف زمن الشاهد الطبيعي. من غير الضروري عادة الحثول على منسوب كهذا مع LMWHs لأن مستوياتها البلازمية وحرائكها الدوائية متوقعة، إلا أنه في القصور الكلوي يجب خفض الجرعة.

b. لصير Fate: يرتبط الهيبارين في الدم مع العديد من البروتينات التي تعدل من فعاليتها، ولذلك تحدث المقاومة تجاهه. وعلى الرغم من أن الهيبارين محصور فقط في الدوران فإنه يلتقط من قبل جهاز وحدات الخلية / الباتعات، ويخضع لإزالة البلمرة ونزع السلفات فيتصل إلى منتجات عازلة. [لأن ذلك يكون العمر النصفي للهيبارين أطول عند مرضى تشمع الكبد]. تطلع مستقيباته العازلة وبعض الهيبارين و LMWHs في البول، ولذلك فإن القصور الكلوي أيضاً يظيل العمر النصفي. إن الهيبارين و LMWHs لا يعبران الحاجز المشيمي، يبلغ العمر النصفي للهيبارين تقريباً 1.5 ساعة، بينما يبلغ العمر النصفي لـ LMWHs حوالي 4-6 أضعاف العمر النصفي للهيبارين، أي حوالي 7-9 ساعات.

4. التأثيرات الضائرة: على الرغم من الأمان المبكرة في قلة التأثيرات الجانبية لـ LMWHs فقد تبين أنه يسبب مضاعفات مشابهة لتلك المشاهدة مع الهيبارين. ويستثنى من ذلك المشاكل الخثارية الصمية التي تعد أقل شيوعاً مع LMWHs.

ه. المضاعفات النزفية: يعتبر النزف المضاعفة الرئيسية للمعالجة بالهيبارين (الشكل 17-20)، ولإقلال من هذه المشكلة فمن الضروري مراقبة زمن النزف (BT) بعناية. يمكن تدبير النزف المفرط بإيقاف إعطاء الدواء أو بالمعالجة بسلفات البروتامين Protamine Sulfate الذي يسرب ببطء ويرتبط شاربياً مع الهيبارين فيشكل معقدًا عازلاً 1:1. وفابتاً، من الضروري جداً معايرة جرعة سلفات البروتامين بدقة (1 مل لكل 100 وحدة من الهيبارين المعطى) لأن سلفات الهيبارين مضاد تخثر ضعيف وإن الكميات الفائضة منه قد تحرض نوباً من النزف أو تزيد الاستعداد للنزف.

ب. تفاعلات فرط حساسية: يتم الحصول على مستحضرات الهيبارين من الخنزير ولذلك فقد تكون مكونة للمستضد Antigentic، تشمل التأثيرات الضائرة المحتملة: قشعريرة، حمى، شرى، أو صدمة تأقية.

ج. الخثار: قد يؤدي الإعطاء المزمن أو المتقطع للهيبارين إلى إتقاد فعالية مضاد الثرومبين III فيقلل تعطيل عوامل التخثر وبالتالي يزيد من اختطار حدوث الخثار. ولإقلال من هذا الاختطار تستخدم عادة جرعة منخفضة من الهيبارين.



الشكل 15.20

طريق إعطاء ومضرب كل من الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض.



كثافة



قوة التماسكية



نقص الصفائح

الشكل 17.20

التأثيرات الضارة للهيبارين

٤. قلة الصفائح: يعد ذلك مشكلة شائعة، وفيها ينقص عدد الصفائح في الدوران عند مرضى المشافي، وقد تنتج عن عوامل مختلفة، أحدها يترافق مع استعمال الهيبارين ويعد نقص الصفائح المحرض بالهيبارين (HPT)، وقد تم تحديد تعطين من هذا الشذوذ، النمط الأول؛ شائع ويتضمن نقصاً خفيفاً في عدد الصفائح ناجماً عن آليات غير مناعية، ويحدث خلال الأيام الخمسة الأولى من المعالجة ولا يعد خطيراً، أما في النمط الثاني فتتضمن الصفائح خلال تفاسل مع المعقد هيبارين-صفائح-عامل رابع ويتوسطه الغلوبولين المناعي G، مسبباً بذلك تكس الصفائح وإطلاق محتوياتها، قد ينتج عن ذلك قلة الصفائح والخثار - وهاتان مضاعفتان خطيرتان للهيبارين تحدثان بين اليوم الخامس والرابع عشر من المعالجة - ويتراوحان درجتهما بين خفيفة ومهددة للحياة، قد ينقص تعداد الصفائح بنسبة خمسين بالمئة أو أكثر وقد تتطور مضاعفات خثارية صعبة. ومع أن النمط الثاني نادر نسبياً، فإن الاستعمال الواسع للهيبارين قد أدى إلى إبراز دوره في قلة الصفائح بشكل أكبر. من المحتمل إبتداء المعالجة بالهيبارين عند هؤلاء المرضى. يمكن الاستعاضة عن المعالجة بالهيبارين بمضاد تخثر آخر مثل Lepirudin أو Argatroban (انظر أدناه).

٥. قد يسبب الهيبارين اضطراب وظائف الكبد، وقد لوحظ حدوث تخلخل عظام عند مرضى وضعوا على معالجة طويلة الأمد بالهيبارين.

٦. مواقع الاستعمال، يمنع استعمال الهيبارين عند المرضى الذين لديهم فرم حساسية تجاهه، وعند المصابين باضطرابات نزفية، وعند الكحوليين، وعند من أجري لهم جراحة حديثة في الدماغ أو العين أو النخاع الشوكي.

B. مثبطات التخثر الخلالية الأخرى

١. لبيرودين Lepirudin: معاكس مباشر عالي النوعية للثرومبين، وهو عديد بيتيد له علاقة وثيقة بالهيبريددين Hirudin - الذي هو مثبط للثرومبين مشتق من لعاب الخنزير الطلي، يتم إنتاج Lepirudin في خلايا الخميرة بتقنية DNA المؤشب، ترتبط جزيئة واحدة منه مع جزيئة واحدة من الثرومبين فتمنع بذلك الفعالية المكونة للخثار للثرومبين. يمتلك Lepirudin تأثيراً مثبطاً على تكس الصفائح، إن إعطاه الوريدي (الشكل 18-20) فعال في معالجة قلة الصفائح المحرصة بالهيبارين والاضطرابات الخثارية الصعبة الأخرى، ويمكنه أن يقي من المضاعفات الخثارية الصعبة الإضافية، عمره النصفي حوالي الساعة، ويخضع للحلمة. يطرز الدواء وشده في البول. النزف هو التأثيرات الأضرار الرئيسية للمعالجة بـ Lepirudin، وقد يتفاقم بمشاركته بأدوية حالة للثرة مثل سترتوكيناز أو ألتيلاز، إن حوالي نصف المرضى المعالجين بـ Lepirudin يطورون أضداداً له، إلا أن المعقد دواء - ضد يحتفظ بالفعالية المضادة للخثار، ويما أن إملوحة البولسي أبطأ من الدواء الحر ولذلك فقد يرداد التأثير المضاد للخثار. من الضروري مراقبة aPTT والوظيفة الكلوية عند المرضى المعالجين بـ Lepirudin.

٢. Argatroban: هو مضاد تخثر ذو حجم جزيئي صغير، ويثبط الثرومبين بشكل



الشكل 18.20

إعطاء الـ Lepirudin

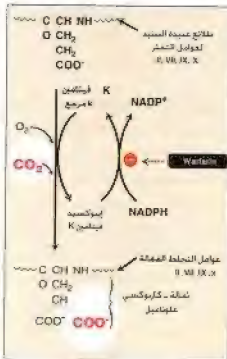
مباشرة، يستعمل بشكل وقائي لمعالجة الخثار عند المرضى المصابين بـ HIT، كما تمت الموافقة على استعماله خلال التداخلات الإكليلية عبر الجلد عند المرضى المعرضين لخطر حدوث HIT، يستقلب الدواء في الكبد ويمتلك عمراً نصفياً حوالي 50 دقيقة. تتم مراقبته بواسطة aPTT، كما يجب مراقبة الغضاب والهيماتوكريت. ولأن هذا الدواء يستقلب في الكبد فقد يستعمل عند مرضى القصور الكلوي، بينما يجب أن يستعمل بحذر عند مرضى القصور الكبدى. وكما بالنسبة للأدوية الأخرى في هذا الصنف، فإن التأثير الجانبى الرئيسى له هو النزف.

3. Fondaparinux: هو أول دواء صناعى صرف في مجموعة مضادات التخثر حماسية السكاريد، وهو مشتق بدون فعالية حيوية متغيرة، مؤخراً تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استعماله للوقاية من الخثار الوريدي العميق الذي قد يؤدي إلى الصمة الرئوية عند مرضى خضعوا لجراحة كسر الورك، أو جراحة تبديل الورك، أو جراحة تبديل الركبة. إن هذا الدواء يثبط فقط العامل العاشر المفعول بشكل انتقائي، ويارتباطه الانتقائي بمضاد الثرومبين III فإن هذا الدواء يقوى (300-1000 مرة) التعديل الفطري للعامل العاشر المفعول بواسطة مضاد الثرومبين III. إن امتصاصه جيد بالطريق تحت الجلد وحرارته الدوائية متوقعة. يتطلب هذا الدواء مراقبة أقل من الهيبارين. يطرح هذا الدواء عبر البول بشكل أساسي بدون تبدل، ويبلغ العمر النصفى للإطراح 21-17 ساعة. من مضادات الاستقلاب القصور الكلوي الشديد (>70 مل/د). النوب النزفية هي التأثير الجانبى الرئيسى له. أما نقص الصفائح، وخاصة النمط II، فهو ليس مشكلة، كما قد يستخدم هذا الدواء عند وجود HIT.

C. معاكسات الفيتامين K

تمود فعالية مضادات التخثر الكومارينية، التي تتضمن الوارفارين Warfarin و Dicumarol إلى قدرتها على معاكسة وظائف تميم الفيتامين K. إن مضاد التخثر الكومارينى المفيد علاجياً هو الوارفارين. في البدء استعمل الوارفارين كمعيد للتوازن، ويستعمل الآن سريرياً على نحو واسع كمضاد تخثر هموي. لقد تناقص استعمال معاكسات الفيتامين K مع توافر LMWHs ومثبطات التكدس الصفيفي. إن المراضة المحتملة المرتبطة باستعمال هذه العوامل تجعل من الأهمية تحديد المرضى المعرضين لحدوث الخثار، وحتى المراقبة الدقيقة للمحافظة على زمن البروثرومبين أعلى من القيم الطبيعية بـ 1.5-2.5 ضعف لا يقي من مضاعفات عند حوالي 20% من المرضى.

1. آلية الفعل: تتطلب العديد من عوامل التخثر البروتينية (التي تشمل العوامل II, VII, IX, X (راجع الشكل 19-20)) فيتامين K كتميم من أجل تركيبها في الكبد، تخضع تلك العوامل لتحوير بعد الترجمة معتمد على الفيتامين K حيث يتم كريسلة عدد من ثملالات حمض الغلوتاميك لتشكيل ثملالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك (الشكل 19-20). ترتبط ثملالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك بشوارد الكالسيوم التي تعد ضرورية للتدخل بين عوامل التخثر وأغشية الصفيفات، في تفاعلات



آلية فعل الوارفارين «NADP» الشكل
الوكسد من النيكوتيناميد - أدينين ثنائي
النيكلويد فسفات «NADPH» الشكل
الرجوع من النيكوتيناميد - أدينين ثنائي
النيكلويد فسفات

الكربوكسيلة، بقيت الكربوكسيلاز المعتمد على الفيتامين K ثاني أكسيد الكربون CO₂ ليشكل مجموعة COOH جديدة على خضن الثرومبين، خلال هذا التفاعل يتحول النميم المرجع من الفيتامين K إلى فيتامين K إيبوكسايد. بعد استحداث الفيتامين K من الإيبوكسايد بتوسط إنزيم فيتامين K إيبوكسايد ريدكتاز-الإنزيم الذي يُثبَّت من قبل الوارفارين، يؤدي إعطاء الوارفارين إلى إنتاج عوامل تخثر ذات فعالية منخفضة (10-40 % من الطبيعي) بسبب نقص سلاسل غاما كربوكسي غلوتاميل الجانبية. وخلافاً للهيبارين فإن تأثيرات الوارفارين المضادة للتخثر لا تلاحظ إلا بعد مضي 12-48 ساعة من إعطاء الدواء، ولكن ذروة التأثير قد تتأخر حتى 72-96 ساعة-الوقت المطلوب لاستنفاد عوامل التخثر التي في الدوران. يمكن التغلب على التأثيرات المضادة للتخثر للوارفارين بإعطاء الفيتامين K، ولكن ذلك قد يأخذ 24 ساعة (الوقت اللازم لتدرك عوامل التخثر الموجودة مسبقاً).

2. الاستعمالات العلاجية

يستعمل الوارفارين للوقاية من تطور أو تكسب الخثار الوريدي العميق الحاد أو الانضمام الرئوي بعد المعالجة الابتدائية بالهيبارين، كما يستعمل في الوقاية من الانصبام الخثري الوريدي خلال الجراحات العظمية أو النسائية. وعلى سبيل الوقاية يستعمل الوارفارين عند المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحاد أو الرجفان الأذيني المزمن أو الذين لديهم صمامات قلبية صناعية.

3. الجرائك الدوائية

a. الامتصاص: يمتص الوارفارين بسرعة بعد إعطائه فمياً (توافر حيوي 100% مع تفرغ متفصيف بين المرضى). قد يؤخر الطعام امتصاص الدواء ولكنه لا يؤثر على درجة امتصاصه. يرتبط 99% من الوارفارين بالبلازما، الأمر الذي يمنع انتشاره إلى المسائل الدماغية المشوكي والبول وجليب الرضع. إن الأدوية ذات الألفة الأعلى للارتباط بالألبومين، مثل السلفاميدات، يمكنها أن تزيح عضاد التخثر وتؤدي إلى ازدياد عابر في فعاليته. يعبر الوارفارين الحاجز المشيمي بسهولة، إن وسطلي العمر النصف للوارفارين هو 36 ساعة تقريباً، ولكن هذه المدة تتغير بشكل كبير بين الأشخاص، زمن البروترومبين هو مقياس للسيلل الخارجي، ويمكن الاستفادة منه في مراقبة المعالجة بالوارفارين، في التسعينيات، تم اعتماد النسبة المعيارية العاشية لمراقبة تركيز الوارفارين، وتقيد قيمتها في تصحيح التغيرات التي قد تحصل بين الكواشف، أو بين المستشفيات، أو عندما يحصل مستثنى واحد على الكثير من الكواشف الجديدة. إن الهدف من المعالجة بالوارفارين هو قيمة بين 2-3 من أجل معظم الاستطابات وبين 2.5-3.5 في المرضى الذين لديهم صمامات قلبية ميكانيكية.

b. هضم الوارفارين: يؤدي استقلاب الوارفارين يستوكروم P450 إلى تشكل منتجات عابطة، يتم إفرازها بحمض الغلوكونيك ثم تطرح في البول والبراز.

4. التأثيرات الضائرة

a. اضطرابات نزفية: يعتبر النزف الارتكاس الضائر الرئيسي الناجم عن استعمال الوارفارين. ولذلك من الضروري مراعاة التأثير المضاد للتخثر وضعفه بشكل متكرر، يمكن أن يبالغ النزف القليل بسبب الدواء وإعطاء الفيتامين K فورياً، بينما يتطلب النزف الشديد إعطاء جرعات أكبر من الفيتامين K بالطريق الوريدي. وإيقاف النزف قد يستعمل أيضاً الدم الكامل أو البلازما المجمدة أو البلازما المركزة الحوية على عوامل الدم، من المضاعفات النادرة للوارفارين آفات جلدية وتخثر، وتُشاهد بشكل رئيسي عند النساء. كما قد تحدث متلازمة



الشكل 20.20

الأدوية المؤثرة على الفعل المضاد للتخثر للوارفارين.

الإصبع الليفية وتتضمن أماً وأزرقاً في إصبع القدم نتيجة صمات ناتجة عن عصائد كوليستيرولية.

b. التداخلات الدوائية: يتداخل الوارفارين مع قائمة طويلة جداً من الأدوية التي تقوي أو تضعف تأثيره المضاد للتخثر. ويظهر الشكل 20-20 أهم هذه التداخلات.

e. الحالات المرضية: إن عوز الفيتامين K، والمرض الكبدي الذي يضعف تركيب عوامل التجلط أو يؤثر على استقلاب الوارفارين، وحالات فرط الاستقلاب التي تزيد تقويض عوامل التجلط المعتمدة على الفيتامين K، تستطيع جميعها أن تؤثر على حالة نقص بروتومين الدم عند المريض وتقوي الاستجابة لمضادات التخثر الفموية.

h. مضادات الاستطباب: يجب عدم استعمال الوارفارين مطلقاً أثناء الحمل لأنه مشوه للأجنة ويسبب الإجهاض وعيوباً ولادية.

VII. الأدوية الحالة للخرثرة Thrombolytic drugs

يمكن معالجة الأمراض الخثرية الصمية الحادة عند بعض المرضى بإعطاء عوامل تمحل تحول مولد البلازمين إلى بلازمين—هو إنزيم مبرين بروتياز يحلله الفايبرين ويأثني يذيب الجلطات (الشكل 21-20). يعتبر Streptokinase أحد أول هذه العوامل المستعملة، وهو يسبب حالة حالة للخرثرة معمة جهازية يؤدي إلى مشاكل نزفية. يعمل Alteplase بشكل موضعي أكثر على الفايبرين الخثاري ليسبب انحلال الفايبرين. الشكل 22-20 يقارن هذه الأدوية الحالة للخرثرة وذات الاستعمال الواسع. لقد بينت الخبرة السريرية أن النجاعة تقريباً متماثلة بين سترتوكيناز والتيلاز. ولأسف فإن المعالجة الحالة للخرثرة غير ناجحة عند حوالي عشرين بالمئة من الشرايين المحتشبة، وأن حوالي 15% من الشرايين المفتوحة سوف تغلق لاحقاً مرة ثانية. في حالة احتشاء العضلة القلبية الحاد، يحتفظ بالأدوية الحالة للخرثرة لهؤلاء الذين لا يكون التوسيع الوعائي Angioplasty ممكناً لديهم، أو حتى يؤخذ المريض إلى مركز يقوم بإجراء التداخلات الإكليلية عبر الجلد. يمكن للأدوية الحالة للفايبرين أن تحل كلا من المخثرات الطبيعية والمرضية.

A. الخصائص المشتركة للعوامل الحالة للخرثرة

1. آلية الفعل، تشترك حالات الخثرة في بعض الملامح المشتركة. تعمل جميعها إما مباشرة أو غير مباشرة على تحويل مولد البلازمين إلى بلازمين الذي بدوره يشطر الفايبرين فيعمل الخثرة (راجع الشكل 21-20). يحدث ذوبان الخثرة وعود الإرواء بشكل متكرر جداً عندما تبدأ المعالجة باكراً بعد تشكل الجلطة، وذلك لأن الجلطة تصبح أكثر مقاومة للانحلال مع مرور الوقت. إلا أنه قد تزداد الخثرات الموضعية عند انحلال الخطة مما يؤدي إلى تعزيز تكسب الصفائح والخثار. تشمل استراتيجيات إيقافها من ذلك إعطاء أدوية مضادة للصفائح مثل الأسبرين أو مضادات التخثر مثل الهيبارين.

2. الاستعمالات العلاجية: قد استعملت الأدوية الحالة للخرثرة أصلاً في معالجة الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي الحظير. ولكن هذه الاستعمالات



الشكل 21.20

تفعيل البلازمينوجين بالعوامل الحالية للفايبرين.

أصبحت أقل تواتراً الآن. إن قدرتها على إحداث النزف قد قلت من استعمالها في معالجة احتشاء العضلة القلبية الحاد والنخار الشرياني المحيطي. تساعد العوامل الحالية للخلثرة على استعادة وظيفة القاططر والتحويلات، من خلال حل الجلطات التي تسبب الانسداد. تستعمل الأدوية الحالية للخلثرة أيضاً لحل المخثرات التي تسبب السكتة.

3. **الجرانك الدوائية:** في احتشاء العضلة القلبية، يعتبر إعطاء الدواء في الأوعية الساجية هو السبيل الأكثر موثوقية لإعادة فتح الأوعية المسدودة (Recanalization)، ولكن انقطرة القلب قد لا تكون ممكنة في النافذة العلاجية من 2-8 ساعات، التي يقل بعدها احتمال إنقاذ العضلة القلبية، ولذلك تعطى عادة الأدوية الحالية للخلثرة ويبدأ لأنه طرق سريع وغير مكلف، وليس له مخاطر انقطرة.
4. **التأثيرات الضائرة:** الأدوية الحالية للخلثرة لا تميز بين الفايبرين الموجود في الخلثرة غير المرغوبة والفايبرين في السدادة الإقفالية المفيدة، ولذلك يعد النزف تأثيراً جانبياً رئيسياً، مثلاً، بعد حقن دواء حال للخلثرة، قد تنزف آفة سابقة غير متوقعة، مثل قرحة هضمية (الشكل 21.20). يمنع استعمال هذه الأدوية عند وجود جروح في طور الشفاء، وفي الحمل، وعند وجود قصة حادث وعائي دماغي، أو سرطان انتقالي، باستمرار وجود منبهات مكونة للخلثرة قد يعود النخار ليتشكل من جديد بعد حل الجلطة البطني.

B. Alteplase

عُرف سابقاً باسم (مفعّل مولّد البلازمين النسيجي أو IPA)، وهو بروتياز سيبرين، مشتق أصلاً من خلايا الميلايوما البشرية، ويتم الحصول عليه الآن بتقنية DNA المؤشب.

1. **آلية الفعل:** يمتلك Alteplase أنفة منخفضة تحوّل مولّد البلازمين الحر الموجود في البلازما، ولكنه يفكّل مولّد البلازمين المرتبط مع الفايبرين في الخلثرة أو في السدادة الإقفالية بسرعة. لذلك يوصف Alteplase بأنه انتقائي للفايبرين، ويجرعاته المنخفضة يمتلك ميزة حل الفايبرين فقط، بدون تقويض غير مرغوب للبروتينات الأخرى—وخاصة الفايبرينوجين. إن ذلك يختلف مع الستريبتوكيناز الذي يؤثر على مولّد البلازمين الحر ويحرض حالة عامة من انحلال الفايبرين، (في المستويات العلاجية للألتيلاز المستعملة سريريًا في الوقت الحالي، قد يتفعل مولّد البلازمين مؤدياً إلى النزف).

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل الأتيلاز لمعالجة احتشاء العضلة القلبية، والانسمام الرئوي الضخم، والسكتة الإقفالية الحادة. يبدو أن Alteplase يتفوق على الستريبتوكيناز في إذابته للجلطات القديمة، كما أنه قد يرخّص لاستعمالات أخرى. يعطى الأتيلاز خلال ثلاث ساعات من بدء السكتة الإقفالية فيحسّن النتيجة السريرية بشكل كبير—حيث يستطيع المريض القيام بنشاطات المعيشة اليومية (الشكل 21.20). Reteplase (Retavase) هو مشابه للأتيلاز ويمكن استعماله كبديل.

3. **الجرانك الدوائية:** يمتلك الأتيلاز عمراً نصفياً قصيراً جداً (حوالي خمسة دقائق) ولذلك يعطى بجرعة إجمالية 0.9 ملغ/كغ، يعطى منها 10% على شكل حقنة وريديّة، ويسرب الباقي من الدواء خلال ستين دقيقة.
4. **التأثيرات الضائرة:** قد تحدث مضاعفات نزفية. تشمل نزوفاً هضمية ودماغيّة.



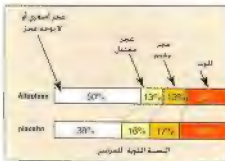
الشكل 22.20

مقارنة بين الستريبتوكيناز والأتيلاز.



الشكل 23.20

تقويض خثار غير مرغوب به بمساعدة إرقائية مفيدة بواسطة مغعلات البلازمينوجين.



الشكل 24.20

نتائج 12 شهر لمرضى سكتة دماغية عولجت بـ Alteplase خلال ثلاث ساعات من بدء الأعراض مقارنة مع مرضى عولجوا بالغفل.

C. ستربتوكاينيز Streptokinase

هو بروتين خارج خلوي، منقى، مستخرج من مرق مزرعة المجموعة C من المكورات العقدية الحادة للدم بيتا.

1. آلية الفعل: ليس له فعالية إنزيمية، وإنما يشكل بدلاً من ذلك معقدًا واحدًا-إلى-واحد مع مولد البلازمين، إن هذا المعقد الفعال إنزيمياً يحصل مولد البلازمين غير المعقد إلى إنزيم البلازمين الفعال (الشكل 20-25). وبالإضافة إلى حلقة سدادات الفايبرين، يحفز هذا المعقد أيضاً تقويض الفايبرينوجين وعوامل التجلط VII و VII (الشكل 20-26).

2. الاستعمالات العلاجية: يستعمل هذا الدواء في الانسداد الرئوي الحاد، والذخار الويدي العميق، واحتشاء العضلة القلبية الحاد، والذخار انشرواني، والتخثرات ذات المداخل المسدودة.

3. الجرعات الدوائية: تطبق المعالجة بالستربتوكاينيز خلال أربع ساعات من احتشاء العضلة القلبية ويسرب لمدة ساعة واحدة؛ عمره النصفي أقل من نصف ساعة. يراقب زمن الثرومبولاستين ويضبط على 2-5 أضعاف قيمة الشاهد. وعند إيقاف المعالجة قد يعطى الهيبارين أو مضادات التخثر القوية.

4. التأثيرات الضائرة

a. الاضطرابات النزفية: يؤدي تفعيل مولد البلازمين الدوراني إلى ارتفاع مستويات البلازمين الذي قد يؤهب للفرط بإذابته للسدادات الإرقائية (راجع الشكل 20-23). في بعض الحالات النزفية الشديدة المهددة للحياة قد يعطى حمض أمينوكابرويك (Aminocaproic Acid).

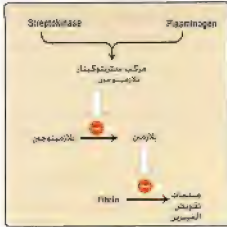
b. فرط الحساسية: إن ستربتوكاينيز هو بروتين غريب ومولد للضد. يحدث طفح وحصى ونادراً تاق. وحيث أن معظم الأشخاص لديهم إصابة سابقة بالمكورات العقدية خلال حياتهم، فمن المحتمل أن تتواجد أضداد دورانية ضد الستربتوكاينيز عند معظم المرضى. قد تتحد هذه الأضداد مع الستربتوكاينيز وتعطل من خصائصه الحالة للثرة، ولذلك يجب وصف كميات كافية من الستربتوكاينيز للتغلب على الأضداد وتقديم تركيز علاجي من البلازمين. إن الحمى، والتفاعلات الأرجية والفشل العلاجي قد يترافق مع وجود أضداد مضادة للمكورات العقدية عند المريض. يعادل وقوع التفاعلات التحسسية حوالي 3%.

D. أنيستريلاز Anistreplase

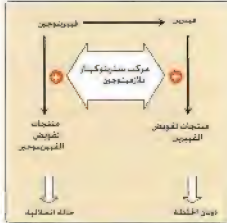
(anisoylated plasminogen streptokinase activator complex)

هو معقد من ستربتوكاينيز وبلازمينوجين، ويعتبر طبيعة دوائية، ستربتوكاينيز يجب أن يحرر، ويتحول البلازمينوجين فقط إلى بلاسمين.

VII. الأدوية المستعملة لمعالجة النزف



الشكل 25.20
آلية فعل الستريبتوكينايز



الشكل 26.20
يقوض الستريبتوكينايز كلاً من الفايبرين والفايبرينوجين

قد تكون المشاكل النزفية ناجمة عن حالات مرضية طبيعية مثل الناعور، أو ناجمة عن حالات انحلال الفايبرين بعد الجراحة الومضية أو استئصال البروستات، قد يحدث النزف بسبب استعمال مضادات التخثر، إن بعض البروتينات الطبيعية والفيتامين K والمعاكسات التركيبية فعالة في التحكم بهذا النزيف، فمثلاً ينتج الناعور عن عوز عوامل التخثر البلازمية غالباً العامل الثامن VIII والثالث X، تتوافر مستحضرات مركزة من هذه العوامل من متبرعين بشري، إلا أن هذه المستحضرات تحمل خطر نقل الأخماج الفيروسية، يعتبر نقل الدم خياراً أيضاً لمعالجة النزف الشديد.

A. Tranexamic acid و Aminocaproic acid

يمكن السيطرة على حالات انحلال الفايبرين بإعطاء حمض أمينوكابروييك أو حمض ترانكسساميك، وهما دواءان تركيبيان، ويثبطان تفعيل مولد البلازمين، وهما فعالان ضعيفاً، ويطرخان في البول. الخثار داخل الوعائي هو تأثير جانبي محتمل لهما.

B. Protamine sulfate

يعاكس البروتينات سلفات التاثيرات المضادة للتخثر للهيبارين، يشتق هذا البروتين من نطاف أو خصى الأسماك، وهو غني بالأرجينين الذي يفسر قوته، يتداخل البروتينات المشحون إيجابياً مع الهيبارين المشحون سلبياً معكلاً معتقداً ثابتاً بدون فعالية مضادة للتخثر، من التأثيرات الضائرة للدواء فرط الحساسية والزلّة والتقيح وبطء القلب وهبوط ضغط الدم عند الحقن السريع.

C. الفيتامين K

يمكن للفيتامين K1 (Phytonadione) أن يوقف النزف الناجم عن مضادات التخثر الضموية وذلك لأن هذه المواد تؤثر على فعل هذا الفيتامين (الشكل 19-20). إن الاستجابة للفيتامين K بطيئة وتحتاج 24 ساعة (التوقيت اللازم لتركيب عوامل تخثر جديدة). ولكن عندما يكون الإرقاء القوي مطلوباً فيجب تسريب البلازما الطازجة.

D. Aprotinin

هو مثبط بروتياز السيرين، يوقف النزف بحصاره للبلازمين، يمكنه أن يبطئ الستريبتوكينايز. يستعمل للوقاية لإنفاض فقد الدم حول العمل الجراحي، ولإنفاض الحاجة لنقل الدم عند المرضى الخاضعين لجراحة المجازة القلبية الرئوية، قد يضعف وظيفة الكلية وقد يسبب تفاعلات فرط تحسس (تأقاني)، ويجب أن لا يعطى للمرضى الذين تناولوه خلال السنة السابقة بسبب احتمال حدوث تفاعلات تأقانية.

IX. العوامل المستعملة في معالجة فقر الدم

يعرف فقر الدم على أنه انخفاض تركيز هيموغلوبين البلازما إلى ما دون الطبيعي إما بسبب نقص عدد الكريات الحمراء في الدوران أو نقصان الهيموغلوبين الإجمالي في وحدة حجمية من الدم. وقد ينتج فقر الدم عن فقد مزمن للدم، شدودات نقي العظم،



الشكل 27.20

أسباب وعواقب نفاذ حمض الفوليك.

ازدياد انحلال الدم، الخبائث، أعواز غذية صباوية، قصور الكلية، وعدد من الحالات المرضية الأخرى. يمكن تصحيح فقر الدم، مؤقتاً على الأقل، بنقل الدم الكامل. يمتلك عدد كبير من الأدوية تأثيرات سمية على الدم، أو على إنتاج الهيموغلوبين، أو على الأعضاء المؤلفة للكريات الحمراء، والتي بدورها قد تسبب فقر الدم. إضافة لذلك فإن فقر الدم الغذائي ينتج عن أعواز في النظام الغذائي مواد مثل الحديد أو حمض الفوليك أو فيتامين B12 (سيانوكوبالامين) الضرورية للتكوين الطبيعي للكريات الحمراء.

A. الحديد Iron

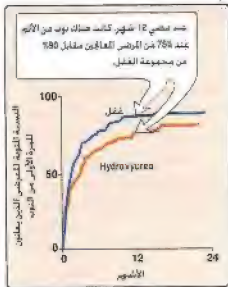
يخزن الحديد في خلايا مخاطية الأمعاء على شكل فيريتين (معقد بروتين-حديد) إلى أن يحتاج الجسم إليه. ينتج عوز الحديد من فقد الدم الحاد أو المزمن، أو نقص المدخول خلال فترات النمو المتسارع عند الأطفال، أو بسبب الحيض المفرط أو الحمل عند النساء. إذا، ينتج عوز الحديد من توازن سلبي للحديد ناجم عن نفاذ مخازن الحديد و/أو مدخول غير كاف، إلى أن يسيب فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ. يتطلب الأمر إعطاء سلفات الحديد Ferrous sulfate لتصحيح العوز. أما التأثيرات الضائرة الرئيسية المستحضرات الحديد فهي الاضطرابات الهضمية الناتجة عن التخريش الموضعي.

B. حمض الفوليك Folic Acid

الاستعمال الرئيسي لحمض الفوليك هو معالجة حالات عوزها الناجمة عن نقص مستوياته. قد يتجم عوز الفولات من 1) ازدياد الطلب (كما في الحمل والإرضاع)، أو 2) ضعف الامتصاص الناجم عن حالة مرضية في الأمعاء الدقيقة، أو 3) الكحولية، أو 4) المعالجة بأدوية مثبطة للداهيدروفولات ريدكتاز (مثل Methotrexate أو Trimethoprim). النتيجة الرئيسية لعوز حمض الفوليك هي فقر الدم ضخف الأرومات الناتج عن نقص تركيب النورينات والبيريديدين مما يؤدي إلى عدم قدرة التنسج المكون للدم على صنع DNA والتكاثر (الشكل 27-20). [لاحظ: من المهم تقييم سبب فقر الدم ضخف الأرومات قبل البدء بالمعالجة، إذ أن عوز الفيتامين B12 وعوز الفولات يسببان أعراضاً متشابهة (انظر أدناه)]. يتصحم حمض الفوليك جيداً من الصائم ما لم يكن هناك حالة مرضية. إذا تم تناول كميات مفرطة من الفيتامين فستطرح في البول والبراز. يعطى حمض الفوليك فموي ولا يعرف له سمية.

C. سيانوكوبالامين Cyanocobalamin (فيتامين B12)

يمكن أن يتجم عوز الفيتامين B12 عن انخفاض مستوياته القوية، ولكن السبب الأكثر شيوعاً هو ضعف امتصاص الفيتامين نتيجة فشل الخلايا الجدارية المعدية في إنتاج العامل الداخلي المنشأ (كما في فقر الدم الخبيث) أو فقد فاعلية المستقبل الضروري ليقبض الفيتامين في الأمعاء. العامل الداخلي هو بروتين سكري تنتجه الخلايا الجدارية في المعدة وهو ضروري من أجل امتصاص الفيتامين B12. إن المرضى الذين خضعوا لعمليات تخفيف الوزن (الهضمية) يجب أن يتناولوا جرعات كبيرة من الفيتامين B12، عبر الفم أو تحت اللسان أو جرعة واحدة شهرياً بالطريق الغشائي. يمكن أيضاً مثلاً زعات سوء الامتصاص غير النوعية أو استئصال (قطع



الشكل 28.20

تأثيرات العلاج بالـ Hydroxyurea على النسبة المئوية للمصابين بفقر الدم المنجلي الذين يعانون للمرة الأولى من البوب

المعدة) أن شيب غوز الفيتامين B₁₂. قد يعطى الفيتامين B₁₂ شويًا (عوزة الغذائية) أو حقنًا عضليًا أو عميقًا تحت الجلد (في فقر الدم الخبيث). [لاحظ أن إعطاء حمض الفوليك لوحده يعاكس الغل الدمي وبالتالي يتسبب غوز فيتامين B₁₂ مما يسبب أذية عصبية وظيفية شديدة في الأعصاب، لذلك يجب عدم معالجة فقر الدم ضمن الأرومات بحمض الفوليك لوحده، وإنما يجب أن يعالج بمشاركة من حمض الفوليك وفيتامين B₁₂]. يجب أن تستمر المعالجة مدى الحياة عند المريض الذي يعاني من فقر الدم الخبيث، لم يعرف تأثيرات ضائرة لهذا الفيتامين.

D. إريثروبويتين Erythropoietin وداربيبويتين Darbepoietin

هو بروتين سكري، يصنع بشكل طبيعي في الكلية، وينظم تكاثر الكرية الحمراء وتمييزها في نقي العظام. يعتبر الإريثروبويتين البشري، المصنع بتقنية DNA المؤشب، فعالاً في معالجة فقر الدم الناتج عن المرض الكلوي بمرحلته الأخيرة، وفقر الدم المرافق للخبث فيفروس نقص المناعة المكتسب، وفقر الدم عند بعض مرضى السرطان. داربيبويتين هو نسخة مديدة تحسنان فعالته الحيوية، ولذلك فإن تصفية الداربيبويتين أقل وعمره النصفي أطول بثلاث مرات عمر الإريثروبويتين. وبسبب بدء عمله المتأخر فليس للداربيبويتين قيمة في معالجة فقر الدم الحاد، إن إضافة الحديد إلى المعالجة قد يكون ضرورياً للتأكد من حدوث استجابة كافية. يعطى هذا البروتين عادة بالطريق الوريدي عند مرضى التحال الكلوي، إلا أن الطريق تحت الجلد هو المفضل، الآثار الجانبية عموماً جيدة التحمل ولكن قد تتضمن ارتفاعاً في ضغط الدم وألماً مفصلياً في بعض الحالات. [لاحظ قد يتسبب فرط ضغط الدم عن ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية وأو لزوجة الدم]. عندما يعطى الإريثروبويتين لتحقيق تركيز خضاب أعلى من 12 غ/دل فقد تحدث حوادث قلبية وعائية خطيرة ومهددة للحياة، كما قد يزداد احتمال الوضأة، وقد يقصر الزمن لتطور الورم، وقد تنقص البقايا. تتضمن التوصيات لجميع المرضى الذين يتناولون الإريثروبويتين تناول جرعة أصغر لا ترفع مستوى الخضاب أكثر من 12 غ/دل من ولا تزيد عن 1 غ/دل كل أسبوعين.

X. العوامل المستعملة في معالجة فقر الدم المنجلي

ينبت للتجارب السريرية أن هيدروكسي يوريا Hydroxyurea يمكن أن يحسن المساق السريري لفقر الدم المنجلي (الشكل 28-20). يستعمل الهيدروكسي يوريا حالياً لمعالجة انبضاض الدم تقوي المنشأ وفي معالجة كثرة الحمر الحقيقية، في فقر الدم المنجلي يزيد الدواء مستويات الهيموغلوبين الجينين بشكل واضح مما يخفف (ويعدد) من الهيموغلوبين الشاذ HbS (HbA₁). تأخذ هذه العملية عدة أشهر. إن بلورة الهيموغلوبين الشاذ HbS تتأخر عند المرضى المعالجين، فلا تحدث النوب الألبية الناجمة عن سد الخلايا المنجلية للأوعية الشعرية ونقص أكسجين النسيجي، تتضمن التأثيرات الجانبية المهمة لهيدروكسي يوريا تثبيط نقي العظام واثتهاب الأوعية الجلدية. من الضروري إعطاء الهيدروكسي يوريا تحت إشراف طبيب متمرس في علاج داء الخلايا المنجلية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

الجواب: E. يمتلك LMWH استجابة للحمرة مولوفة، ولكن أن نعشى حقناً تحت الجلد وفي المنزل عند بعض المرضى بعد أن يكونوا قد علموا على طريقة الحقن الذاتي. لا تعبر LMWH المشيمة ولا تبقي تأثيرات مشوهة للجنين أما الوارفارين فهو مسؤول للجنين ومنع استعماله عند الحوامل. الأسبرين يبطئ تكاثر الصفائح ويملك تأثيراً ضئيلاً على انقثار الوريدي السلي. يبالغ من خبير مع قليل من الصفائح. الانقباض غير مستطلب في الحمار الوريدي العميق

20. امرأة عمرها 22 عاماً تعاني من ألم وتورم في الساق اليمنى أتت إلى غرفة الإسعاف. أظهر التصوير فوق الصوتي خثاراً في الوريد المابضي. كانت المرأة حاملاً في الثلث الثاني من الحمل، وعولجت لمدة سبعة أيام بهيبارين غير مجزأ وريدي. ثلاثى الألم خلال فترة العلاج، ثم خرجت المريضة من المستشفى في اليوم الثامن. أي من الأدوية التالية هي الأكثر ملاءمة لمراقبة المعالجة خارج المستشفى، حيث تعيش على بعد مئة ميل من أقرب مستشفى؟

A. Warfarin

B. Aspirin

C. Alteplase

D. هيبارين غير مجزأ.

E. LMWH

الجواب: E. يتم تعريف النزف الشديد بإيقاف إعطاء الدواء أو بالمعالجة بمنتجات البروتين إن السوائل السرب ببطء يرتبط شاربياً مع الهيبارين ويسهل معه معقداً شاربياً ومستقر

22. مريض عمره 60 عاماً، شُخص له خثار وريدي عميق، عولج المريض بيلة وريدية من الهيبارين ثم بدأ بهيبارين بالتقطير. وبعد ساعة نزل على نحو غزير من موضع فقر الوريد. أوقف استعمال الهيبارين، ولكن النزف استمر. أعطى البروتامين وريدياً وتوقف النزف، ماذا فعل البروتامين؟

A. قوّض الهيبارين.

B. عطل مضاد الثرومبين.

C. قوّض شلال التخثر.

D. قوّض العامل المُفعل لمولد البلازمين النسيجي.

E. ارتبط شاردياً مع الهيبارين.

الجواب: B. قد يستعمل الدم الكامل أو البلازما المجمدة أو البلازما المركبة المكونة على عوامل لإيقاف النزف بسرعة. قد يعالج النزف الصغير بمنتجات الدم وإعطاء الفيتامين K1 قوياً. أما النزف الشديد فيُطلب جرعات أكبر من الفيتامين وريدياً، ولكن المعاكسة بعد إعطاء الفيتامين K ختاج حوالي 24 ساعة يستعمل البروتامين لتعديل الجرعة المقررة من الهيبارين. وليس الوارفارين. إن السحب المفاجئ للوارفارين لن يكون له تأثير فوري لأن تأثيرات الوارفارين تزداد للبلع ختت بين خمسة وسبعة أيام.

23. مريض عمره 54 عاماً لديه صمام أبهر صناعي بديل، يشتكي لطبيب العائلة من براز أسود زهني. كان فحصه الفيزيائي وعلاماته الحيوية ذات نتائج غير مقلقة للخطر، ما عدا وجود نزف تحت اللسان ونبض نازقة. كان فحص البراز إيجابياً الهيم مع بيلة دموية. كان المريض يتناول الوارفارين قوياً منذ سنة حيث وضع له الصمام البديل. زمن البروثرومين كان متطاولاً بشكل كبير. أي من العلاجات التالية ستقدم الشفاء الأسرع من النزف التالي للمعالجة بالوارفارين؟

A. فيتامين K وريدي.

B. نقل البلازما المجمدة العازجة.

C. البروتامين وريدياً.

D. السحب المفاجئ للمعالجة بالوارفارين.

E. الإعطاء الوريدي للأضداد المضادة للوارفارين.

أ. نظرة عامة

يعتبر مرض القلب التاجي (CHD) سبباً لحوالي نصف الوفيات في أمريكا الشمالية، ويرتبط وقوع مرض القلب التاجي بارتفاع مستويات كل من كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) وثلاثي الغليسريد وانخفاض مستويات البروتين الشحمي المرتفع الكثافة (HDL) كوليسترول. تشمل عوامل الاختطار الأخرى تدخين السجائر وفرط ضغط الدم والبدانة والسكري. قد ترتفع مستويات الكوليسترول نتيجة نمط الحياة (مثلاً، نقص التمرين واستهلاك الأغذية الغنية على نسبة كبيرة من الدهون المشبعة). قد ينتج فرط شحيمات الدم أيضاً عن عيب مورثي موروث، مفرد في انتقال البروتين الشحمي، ولكن الأكثر شيوعاً هو تراكب العوامل الوراثية مع عوامل نمط الحياة. إن التغيير الملائم في نمط الحياة مع إعطاء علاج دوائي ينقضان ترقى اللوحة التاجية، ويسببان تراجع الآفات الموجودة مسبقاً، وينقصان من الوفيات الناجمة عن مرض القلب التاجي بنسبة 30-40%. ويجب أخذ الأدوية الخافضة لشحوم الدم إلى أجل غير مسمى، لأنه عندما يتم إيقافها تعود مستويات الشحوم البلازمية إلى المستويات التي كانت عليها قبل المعالجة. يبين الشكل 2-21 الأدوية الخافضة للشحوم، أما الشكل 2-21 فيبين الاستقلاب الطبيعي للبروتينات الشحمية المصلية وخصائص الأنماط الرئيسية لفرط الشحيمات الوراثي.

أ. أهداف المعالجة

تتألف شعوم البلازما غالباً من بروتينات شحمية - وهي مركبات كبيرة من الشحيمات والبروتينات النوعية (صميم البروتين الشحمي Apolipoproteins). إن البروتينات الشحمية ذات الأهمية السريرية هي (مرتبة تنازلياً حسب قدرتها على إحداث العصيدة الشريانية): LDL، و VLDL والكرومولين، و HDL. يترافق حدوث مرض القلب التاجي CHD على نحو إيجابي مع الارتفاع الإجمالي للكوليسترول، ودرجة أشد مع ارتفاع كوليسترول LDL في الدم. بخلاف كوليسترول LDL فإن المستويات العالية من HDL كوليسترول تترافق مع تناقص اختطار المرض القلبي (الشكل 3-21). إن الهدف الأساسي للمعالجة الخافضة للكوليسترول هو إنقاص مستوى LDL. يبيد الشكل 4-21 الأهداف العالية لمعالجة فرط شحوم الدم. تعتمد توصيات إنقاص LDL إلى مستويات معينة يعتمد على وجود مرض قلبي تاجي مرافق وبعدهد عوامل الاختطار القلبية. وكلما كان الاختطار الإجمالي القلبي الوعائي أكبر كانت المعالجة الخافضة لشعوم الدم الموصى بها أكثر هجومية.

A. الخيارات العلاجية لفرط كوليسترول الدم

عند المرضى المصابين بفرط شحيمات الدم المعتدل، قد تؤدي تغييرات أسلوب الحياة مثل التمرين وانقاص الوزن إلى تناقص معتدل في مستويات LDL وزيادة

الأدوية الخافضة لشحوم الدم

منظمات HMG-CoA ريدكتاز

Atorvastatin
Fluvastatin
Lovastatin
Pravastatin
Rosuvastatin
Simvastatin

Fibrates الفيبرات

Fenofibrate
Gemfibrozil

Niacin النياسين

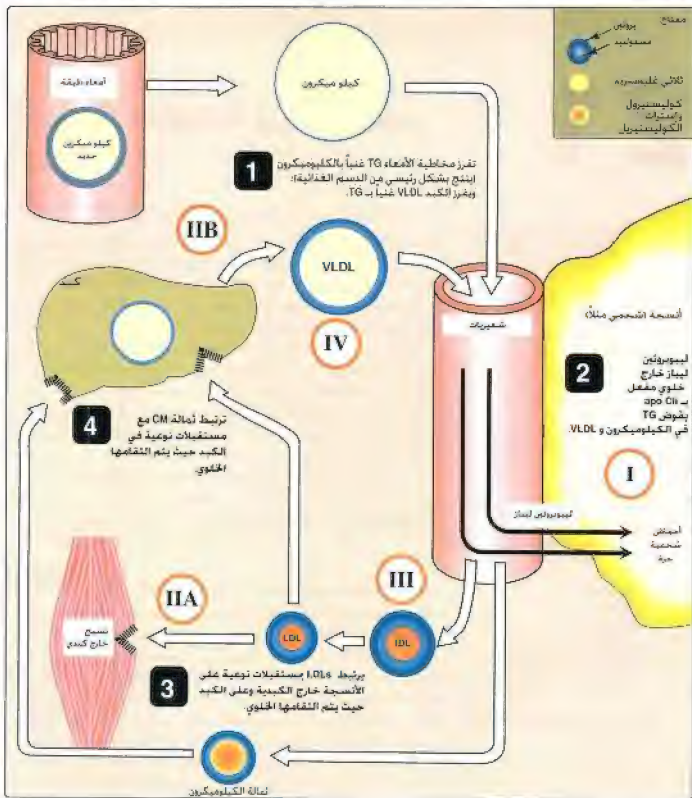
محتجزات الحمض الصفراوي

Colestevlam
Colestipol
Cholestyramine

مليطات لخصائص الكوليسترول

الشكل 2.21

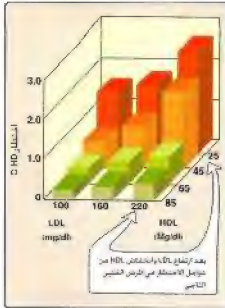
ملخص للأدوية الخافضة لشحوم الدم.



الشكل 2.21

استقلاب ليبيروتينات البلازما والأمراض الجينية المرافقة. تشير الأرقام الرومانية إلى الأساط الوراثية لمرض شحميات الدم الملخصة في الصفحة التالية.

<p>النمط الأول (فرط الكليو ميكرون العائلي)</p> <ul style="list-style-type: none"> • فرط كوليوميكرون الدم العائلي الصيامي الشديد حتى باتباع حمية طبيعية للنسجم، وينتج عنه ارتفاع كبير في مستويات ثلاثي الجليسريد. • عوز الفيبوبروتين ليباز أو عوز صميم البروتين الشحمي II (نادر) • لا يترافق النمط الأول بأعراض حدوث مرض القلب التاجي. • المعالجة: سمية منخفضة الدهون، لا يوجد معالجة دوائية فعالة للنمط الأول من فرط شحيمات الدم. 	 <p>Chylomicron</p>
<p>النمط IIa (فرط كوليسترول الدم العائلي)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع LDL مع مستويات VLDL طبيعية نتيجة حصار تقويض LDL، يؤدي إلى ارتفاع كوليسترول اللصل مع TG طبيعي. • ينتجم عن عيوب في تركيب أو معالجة مستقبلات LDL. • تتسرع أمراض القلب الإقفارية على نحو كبير. • المعالجة: الحمية، مختلفات الدوائيات: كوليستيرامين ونياسين، أو ستاتين. 	 <p>LDL</p>
<p>النمط IIb (فرط شحيمات الدم العائلي المشترك (المختلط))</p> <ul style="list-style-type: none"> • مشابه للنمط IIa عدا أنه يترافق بوجود ارتفاع VLDL، فيسبب ارتفاع TG للصل. • إضافة لارتفاع كوليسترول اللصل. • ينتج عن فرط إنتاج VLDL من الكبد. • تسمى بغير شائع. • المعالجة: الحمية، المعالجة الدوائية مشابهة للنمط IIa. 	 <p>VLDL</p>
<p>النمط III (يشذوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم العائلي)</p> <ul style="list-style-type: none"> • يزداد مستوى IDL (المتوسط) فينتج عنه ازدياد TG والكوليسترول. • ينتجم عن فرط إنتاج أو نقص استهلاك IDL نتيجة طفرة في صميم البروتين E. • تطور الأورام الصغرة والأمراض الوعائية المتسارعة في منتصف العمر. • المعالجة: الحمية، تتضمن المعالجة الدوائية النياسين والفيتوفيميرات، أو الستاتين. 	 <p>IDL</p>
<p>النمط IV (فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي)</p> <ul style="list-style-type: none"> • يزداد فيه مستوى VLDL، بينما يكون LDL طبيعياً أو ناقصاً، فينتج عنه كوليسترول طبيعي أو مرتفع وارتفاع شديد في TG الدوائيات. • ينتج عن فرط إنتاج ولا نقص إزالة TG من VLDL من اللصل. • هو مرض شائع نسبياً، له مظاهر سريرية قليلة إلى جانب المرض القلبي الإقفاري المتسارع، وكثيراً ما يكون مريضاً هذا الاضطراب يبدئ، وسكريين ومحابين بفرط حشيش البول في الدم. • المعالجة: الحمية، وعند الضرورة: معالجة دوائية تشمل النياسين وأو الفيتوفيميرات. 	 <p>VLDL</p>
<p>النمط V (فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي المختلط)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ارتفاع VLDL وكوليوميكرون اللصل ويكون LDL طبيعياً أو ناقصاً، وينتج عنه ارتفاع الكوليسترول وانخفاض كبير في مستويات TG. • ينتج إما عن إزلة إنتاج أو نقص تصفية VLDL والكليوميكرون عادة بسبب عيب مورثي. • المعالجة: الحمية، عند الضرورة: معالجة دوائية تشمل النياسين، وأو الفيتوفيميرات، أو ستاتين. 	 <p>Chylomicron</p>



الشكل 3.21

تأثير LDL و HDL على اختطار مرض القلب التاجي (CHD).

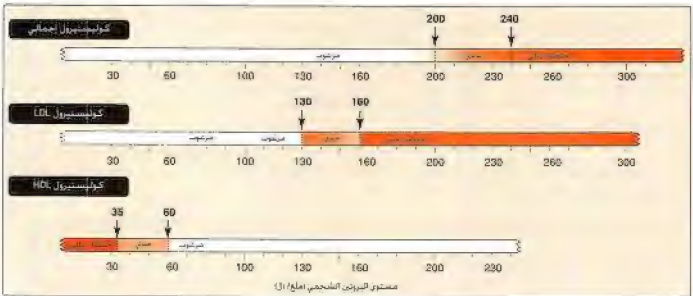
HDL. ولكن معظم المرضى لا يرقون بتعديل أسلوب حياتهم على نحو كافٍ لتحقيق المستويات المهمة علاجياً لـ LDL، مما يتطلب معالجة دوائية. فعند المرضى الذين تتجاوز مستويات LDL لديهم 160 ملغ/دل مع أحد عوامل الاختطار الرئيسية، كمرض ضغط الدم أو السكري أو التدخين أو قصة عائلية لمرض قلبي تاجي مبكر، هم مرشحون للمعالجة الدوائية. أما المرضى الذين لديهم عاملاً اختطاراً إضافياً أو أكثر فيجب معالجتهم على نحو هجومي، وتكون الغاية إنقاص مستوى LDL لديهم إلى أقل من 100 ملغ/دل، وعند بعض المرضى، إلى أقل من 70 ملغ/دل.

B. الخيارات العلاجية لفرط ثلاثي غليسريد الدم

بترافق ارتفاع مستويات ثلاثي الغليسريد (الشحوم الثلاثية) بشكل مستقل مع ازدياد اختطار مرض القلب التاجي، الحماية والتعريف هما الطريقتان الرئيسيتان لمعالجة فرط ثلاثي الغليسريد في الدم، كما أن النياسين ومشتقات حمض الفايبريك، عندما يستطب إعطاؤهما، هما من الأدوية الأكثر نجاعة في خفض مستويات ثلاثي الغليسريد، كما إن إنقاص ثلاثي أسيل غليسريد هو تأثير ثانوي مفيد لأدوية الستاتينات (التأثير الرئيسي هو تخفيض كوليسترول LDL). [لاحظ أن المركب الشحمي الرئيسي في VLDL هو Triacylglycerol].

III. الأدوية الخافضة لتركيز البروتين الشحمي في المصل

تستهدف الأدوية الخافضة للشحوم الدم مشكلة ارتفاع الشحوم المصلية مع إستراتيجيات معاوضة، وبعض هذه الأدوية ينقص إنتاج العوامل البروتينية الشحمية للكوليسترول وثلاثي الغليسريد، والبعض الآخر يزيد تقويض البروتين الشحمي، كما أن هناك أدوية أخرى تنقص امتصاص الكوليسترول وتزيد التخلص من الكوليسترول من الجسم بشكل مباشر. قد تستعمل هذه الأدوية مفردة أو مشتركة، وغالباً ما تصاحب مع نظام غذائي يحتوي على كمية قليلة من الشحوم المشبعة والدهون العائزة Transats، مع وجوب المراقبة الوثيقة للمحتويات الحرارية للنظام الغذائي.



الشكل 4.21

مستويات البروتين الشحمي المحققة بالنظام الغذائي أو المعالجة الدوائية للوقاية من مرض القلب التاجي CHD. [لاحظ: يوصى بتخفيض المستويات الهدفية للكوليسترول الإجمالي وكوليسترول LDL عند المرضى ذوي السوابق المرضية القلبية].

A. مثبطات HMG-CoA ريديكتاز

إن مثبطات الإنزيم المرجح لـ 3-هيدروكسي-3-ميثيل غلوتاريل (HMG) تهيمن الأنزيم A تنقص كوليسترول LDL المرتفع فتؤدي إلى إنقاص كبير في الحوادث الناجية ووفيات المرضى القلبي التاجي. إن هذه المجموعة من الأدوية الخافضة لشحوم الدم تلبيط الخطوة الإنزيمية الأولى لتركيب الكوليستيرول، وتعد أدوية الخط الأول، وهي العلاج الأكثر الفعالية عند ارتفاع كوليستيرول LDL، تتضمن المنافع العلاجية: تثبيت اللويحة العصيدية، وتحسين الوظيفة البطانية التاجية، وتثبيط تشكل الغثرة الصفيفية، إضافة إلى فعالية مضادة للالتهاب، إن خفض مستوى كوليستيرول الدم بأدوية الستاتينات له قيمة عدد: 1) المصابين بمرض قلبي تاجي مع أو بدون فرط شحيمات الدم، 2) الرجال المصابين بفرط شحوم الدم دون مرض قلبي تاجي، و 3) الرجال والنساء الذين لديهم كوليستيرول إجمالي وكوليستيرول LDL معتدل بدون مرض قلبي تاجي.

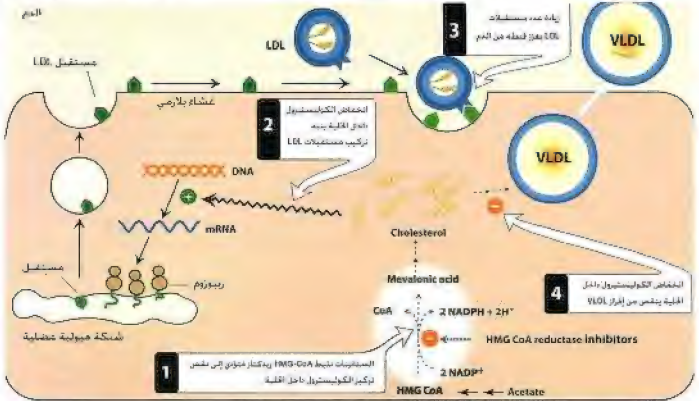
1. آلية الفعل

a. تثبيط إنزيم HMG-CoA ريديكتاز، إن Pravastatin و Simvastatin و Lovastatin و Atorvastatin و Fluvastatin و Rosuvastatin هي مضاعفات (مثبطات) HMG (وهو مقدمة الكوليستيرول). كل من اللوفاستاتين والسيمفاستاتين هو مركب لاكتوني يحلّمه إلى دواء فعال. أما البرافاستاتين والفلوفاستاتين فهما ضالان بحد ذاتهما. وبسبب الألفة القوية لهذه الأدوية تجاه إنزيم HMG-CoA ريديكتاز (وهو الخطوة المحددة لسرعة تركيب الكوليستيرول) فإنها جميعا تثبطه تنافسيا. ويتببط التركيب الأولي (de novo) للكوليستيرول فإن هذه الأدوية تسميتب تضوي مصدر الكوليستيرول داخل التلوي (الشكل 2-1). إن Atorvastatin و Rosuvastatin هما أقوى أدوية الستاتينات في خفض كوليستيرول LDL، يليهما السيمفاستاتين والبرافاستاتين ثم اللوفاستاتين والفلوفاستاتين.

b. ازدياد مستقبيلات LDL: يؤدي تضوي الكوليستيرول داخل الخلايا إلى ازدياد عدد مستقبلات LDL النوعية على سطح الخلية التي تسميتب أن تربط بـ LDL الدوراني وتدخله إلى داخل الخلية. ينتج عن ذلك إنقاص مستوى كوليستيرول البلازما من خلال إنقاص تركيب الكوليستيرول وازدياد تقويض LDL. [لاحظ: أن هذه العوامل تخضع لاستخلاص واضح بالمرور الأولي في الكبد وبالتالي فإن تأثيرها المسيطر يكون على ذلك العضو.] ونشكال مشابهة للكوليستيرامين الذي يختجز العضص الصفراوي، فإن بإمكان مثبطات HMG CoA ريديكتاز أن تزيد مستويات HDL عند بعض المرضى مما يؤدي إلى تخفيض إضافي في خطر حدوث مرض القلب التاجي، كما يحدث أيضا تناقص في الشحوم الثلاثية.

2. الاستعمالات العلاجية: هذه الأدوية فعالة في خفض مستويات كوليستيرول البلازما في جميع أنواع فرط شحيمات الدم (الشكل 2-1). إلا أن المصابين متماثلي اللواقح بفرط كوليستيرول الدم العائلي ليس لديهم نقص مستقبلات LDL وبالتالي يستفيدون بشكل أقل بكثير من المعالجة بمثل هذه الأدوية. [لاحظ: تعطي هذه الأدوية غالبا بالاشتراك مع الأدوية الأخرى الخافضة لشحيمات الدم: راجع أنساد.] من الجدير بالملاحظة أنه على الرغم من الحماية التي تقدمها خافضات الكوليستيرول فإن ربع المرضى الذين يتناولونها تقريبا لا يزالون يصابون بحدوث تاجية، وذلك يبرر اللجوء إلى إستراتيجيات إضافية كالخمية والتعدين وإضافة أدوية أخرى.

3. الجرعات الدولية: يمتص البرافاستاتين والفلوفاستاتين بشكل كامل تقريبا بعد



الشكل 5.21

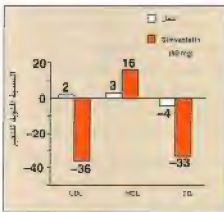
لتثبيط HMG-CoA ريدكتاز ببعض الأدوية الستاتينات Statin

إعماله السمي. بينما تمتص الجرعات القوية من اللوفاستاتين والسيمفاستاتين بنسبة 30 إلى 50%، البرافاستاتين والفلوفاستاتين مركبان فعالان بينما يجب أن يحمله كل من اللوفاستاتين والسيمفاستاتين إلى شكله افعال. ونتيجة الاستخلاص بالمرور الأولي فإن الفعل الرئيسي لهذه الأدوية يكون على الكبد، وتتصل جميعها جويًا وبعض النواتج تحتفظ بفعاليتها. يتم الإطراح على نحو رئيسي عبر الصفراء والبراز، ولكن بعض النواتج يطرا عليها إطراح بولي. يتراوح مجال أعمارها النصفية من 1.5 إلى 2 ساعة. ويخلص الشكل 7-21 بعض خصائص الستاتينات.

4. التأثيرات الضارة، الجدير بالملاحظة أنه خلال السنوات الخمسة من التجارب على السيمفاستاتين واللوفاستاتين، لم يظهر سوى بضع تأثيرات ضارة فقط لها علاقة بالكبد ووظيفة العضلات (الشكل 8-21).

أ. الكبد: لقد حدثت شذوذات في الوظيفة الكبدية الكيميائية الحيوية باستعمال مثبطات HMG-CoA ريدكتاز. ولذلك من الحكمة تقييم وظيفة الكبد وقياس مستويات ناقصات الأمين دوريًا. تعود هذه الوظائف إلى طبيعتها عند إيقاف استعمال الدواء. (لاحظ أن التصوير الكبدي قد يسبب تراكم الدواء.)

ب. العضلات: بينت التقارير حدوثًا شائعًا لاعتلال العضلات والانحلال العضلي (تفارق أو ذوبان العضلات). يعاني عادة غالبية المرضى في معظم هذه الحالات من قصور كلوي أو أنهم كانوا يتناولون أدوية مثل Itraconazole و Cyclosporin و Gemfibrozil و Erythromycin أو النياسين. يجب قياس مستويات كرياتين كيناز البلازما على نحو منتظم.



الشكل 6.12

تأثير simvastatin على الشحومات الصلبة عند 130 مريضاً مصاباً بالتمتع الثاني من السكري ومعالجين لسنة أسابيع. HDL = بروتين صحي مرتفع الكثافة LDL = بروتين شخصي منخفض الكثافة TG = ثلاثي غليسيريد.

الهيئات	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
إنتاج إنزيم LDL كوليستيرول المصل (%)	50	24	34	34	50	41
إنقاص إنتاج ثلاثي غليسريد المصل (%)	29	10	16	24	18	18
إنتاج إنزيم HDL كوليستيرول	5	8	9	12	8	12
العمر النصفي البلازما (ساعات)	14	1-2	2	1-2	19	1-2
نفاذية للجبهة العنقصة المركزية	No	No	Yes	No	No	Yes
الإطراح الكلوي للمرحلة المتوسطة (ml)	2	<6	10	20	10	13

الشكل 7.21

ملخص لمثبطات HMG-CoA ريدكتاز.

c. التداخلات الدوائية: قد تزيد مثبطات HMG-CoA ريدكتاز أيضاً مستويات الوارفارين، لذلك من الأهمية تقييم أزمدة البروتروميين على نحو متواتر.

d. موانع الاستعمال: يمنع استعمال هذه الأدوية عند الحوامل والمرضعات، يجب عدم استعمالها عند الأطفال والمراهقين.

B. النياسين (حمض النيكوتينيك) Niacin (Nicotinic acid)

النياسين يمكن أن ينقص مستويات LDL (الحامل السبب للكلوليستيرول) مستويات الكوليستيرول من 10 إلى 20 بالمئة، كما يعد العامل الأكثر فعالية في زيادة HDL (حامل الكوليستيرول الجيد). يمكن أن يستعمل النياسين مشتركاً مع الستاتينات، كما تتوافر مستحضرات ذات جرعة ثابتة من اللوفاستاتين مع النياسين مديد المفعول.

قشل كبدي

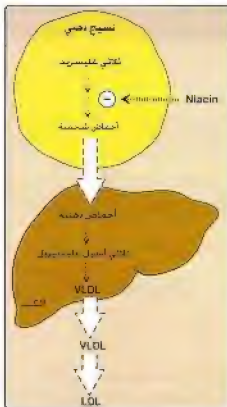
اعتلال عضلي

منع استعماله
في الحمل

الشكل 8.21

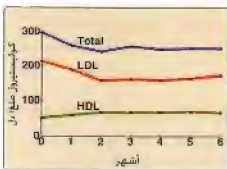
بعض التأثيرات الضارة والتأثيرات المتعلقة بمثبطات HMG-CoA ريدكتاز.

1. آلية الفعل: يثبط النياسين بجرعاته بالفراغ (Gram Dose) حل الشحوم في التسيج الدهني - المنتج الرئيسي للحموض الدسمة الحرة الجائلة في الدوران. يستخدم الكبد على نحو طبيعي هذه الحموض الدسمة الجائلة في الدوران كطليمة رئيسية لتركيب ثلاثي غليسريد. ولذلك يسبب النياسين نقصاً في تركيب ثلاثي الغليسريد الضروري لإنتاج VLDL (الشكل 8-21). يشق LDL (البروتين الشحمي الثاني) بالكوليستيرول من VLDL الموجود في البلازما، ولذلك يؤدي نقص تركيز VLDL نقصاً في تركيز LDL أيضاً. وهكذا ينخفض كل من ثلاثي الغليسريد (في VLDL) والكوليستيرول (في VLDL و LDL). (الشكل 10-21). كما تزيد المعالجة بالنياسين مستويات كوليستيرول HDL، وينعم إفراز مفعول البلازما من التسيجي ويخفض مستوى الفيبروتنوجين البلازما يمكن للنياسين معاكسة بعض الخلل الوظيفي في أغشية البطانية الذي يساهم في الخثار المرافق لقرط كوليستيرول الدم والتصلب العصيدي.



الشكل 9.21

يُطبق Niacin لاحتلال الشحم في النسيج الدهني فيُنقص من تركيب VLDL الكبدية ومن إنتاج LDL في البلازما.



الشكل 10.21

المستويات البلازمية للكلوليسترول عند مرضى فرط شحومات الدم خلال المعالجة بالنياسين.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يخفض النياسين المستويات البلازمية لكل من الكلوليسترول والفليسيريدات الثلاثية، وإذ ذلك فهو يقيّد خصوصاً في معالجة فرط شحوم الدم العائلي. يستعمل النياسين أيضاً لمعالجة أنواع أخرى لفرط كولوليسترول الدم الشديد وغالباً بالمشاركة مع خافضة شحوم أخرى. كما يعد النياسين أقوى خافض شحوم يرفع مستويات HDL البلازمية، وهذا هو الاستطباب الأكثر استعمالاً له.

3. **الحرائك الدوائية:** يعمل النياسين فموياً، ويتحول في الجسم إلى Nicotinamide الذي يتحد مع شاشي نيكوتينيد نيكوتيناميد-أنتين (NAD^+)، يطرح النياسين ومشتقه النيكوتيناميدي والمستقبلات الأخرى في البول. لاحظ أن النيكوتيناميد لوحده لا يقلص مستويات شحوم البلازما.

4. **التأثيرات الضائرة:** تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للمعالجة بالنياسين تقيفاً جلدياً (مع شعور غير مريح بالدفء) والحكة، إلا أن إعطاء الأسبرين قبل تناول النياسين يقلص من التقيف الذي يتوسطه الهروستاجلاندين. إن النياسين ذا الإطلاق المديد، والذي يؤخذ مرة واحدة يومياً قبل النوم، يقلص التأثيرات الضائرة المزعجة الأولية، يعاني بعض المرضى أيضاً من الغثان والألم البطني. يشبه النياسين الإفراز الأتوبي لحمض البول، ويؤهب ذلك لفرط حمض البول بالدم وحدوث النقرس، كما تبين أنه يحدث خللاً في حمل الغلوكوز وسمية كبدية.

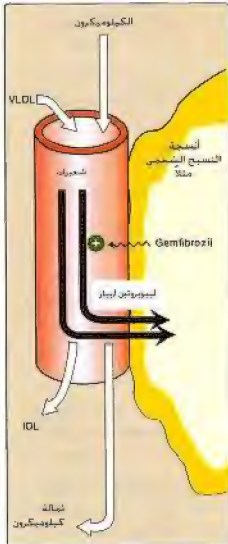
C. الفيبريات Fibrates

Gemfibrozil و Fenofibrate

الفيبريات (الفينوفيبيرات والجيمفبوزيل) هي مشتقات حمض الفيبريك الذي يخفض الشحوم الثلاثية ويزيد مستويات HDL. يمتلك كلا الدواءين آلية العمل نفسها، ولكن الفينوفيبيرات أكثر فعالية من Gemfibrozil في خفض مستويات LDL والشحوم الثلاثية في البلازما.

1. **آلية الفعل:** المستقبلات المُفعلة التكاثرية البيروكسومية - Peroxisome Proliferator- Activated Receptors (PPARs) هي أعضاء في عائلة المورثة الفاتحة للمستقبل النووي الذي ينظم استقلاب الشحوم. تعمل PPARs كاملاً لتتأخ لتجيني التفعيل، حيث تتغلغل PPARs عندما ترتبط مع الجائين الطبيعية (حموض دسمة أو Eicosanoids) أو مع الأدوية الخافضة لشحوم الدم فإنها تتغلغل وتترتبط PPARs فيما بعد مع عناصر الاستجابة التكاثرية البيروكسومية المتوضعة في العديد من المحفزات المورثة. وبشكل خاص، ينظم PPARs التعبير المورثي المرمز للبروتينات التي تدخل في بنية ووظيفة البروتين الشحمي، وهذا التعبير المورثي الذي تتوسطه الفيبريات يؤدي في النهاية إلى نقص تراكيز ثلاثي أسيل الفليسرول مع ازدياد تعبير إنزيم لينيبوروتين ليباز (LPL) (الشكل 11-22) ونقص تركيز الصنفيم (Apo-CII) CII. كما يزيد الفيبريات مستوى كولوليسترول HDL وازدياد تعبير apo AII و apo AIII. الفينوفيبريات هو طليعة دوائية تتحول إلى مستقبل فعال هو حمض النيكوتينيك. Fenofibric Acid المسؤول عن التأثيرات الرئيسية للدواء.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تستعمل الفيبريات في معالجة فرط ثلاثي أسيل غليسرول الدم حيث تقلص مستوياته البلازمية بشكل هام. يفيد كل من Fenofibrate و



الشكل 11.21

تفعيل ليبوبروتين ليباز بـ Gemfibrozil.

Gemfibrozil على نحو خاص في معالجة النمط III من فرط شحيمات الدم (شدوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم) الذي تتراكم فيه الجزيئات البروتينية الشحمية متوسطة الكثافة. كما تقيد هذه الأدوية عند المرضى المصابين بفرط ثلاثي أسيل غليسريد الدم (النمط IV؛ ارتفاع VLDL، أو النمط V؛ فرط VLDL والدقائق الكيولة) الذين لا يستجيبون على الحمية أو الأدوية الأخرى.

3. الحرائك الدوائية: يمتص كلا الدواءين على نحو تام بعد الجرعة الفموية. يتوزع الجيمفبيريول والفينوفبرات على نحو واسع مرتبطتين بالألبومين، يخضعان لتحويل حيوي شامل ويطرحان في البول مقترنين بالغلوكورونيد.

4. التأثيرات الضائرة

a. التأثيرات الضمنية: معظم التأثيرات الضائرة الضمنية خفيفة، وتخف بترقي المعالجة.

b. التحصي الصفراوي: تؤهب هذه الأدوية لتشكل العصيات الصفراوية لأنها تزيد من إطار الكوليستيرول الصفراوي.

c. العضلات: يمكن أن يحدث التهاب عضلات (التهاب العضلات الإرادية) مع كلا الدواءين، لذلك يجب تقييم الضعف العضلي والمضغض (الإيلام). وقد يكون مرضى القصور الكلوي معرضين للخطر. وقد ذكر حدوث اعتلال عضلي وانحلال العضلات المعطلة عند بعض المرضى الذين يتناولون Gemfibrozil مع Lovastatin.

d. التداخلات الدوائية: كلا الدواءين ينافسان مضادات التخثر الكومارينية على مواضع الارتباط في بروتينات ارتباطا مما يزيد النشاط المضاد للتخثر على نحو عابر. لذلك يجب مراقبة مستويات INR عند المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية. كما ترفع هذه الأدوية مستويات اسلفونيل يوريلاز بشكل مشابه.

e. موانع الاستعمال: لم يتم تأكيد سلامة هذه الأدوية عند الحوامل والمرضعات. يجب عدم استعمال هذه الأدوية عند المصابين بخلل وظيفي شديد في الكبد أو الكلية أو المرضى الذين لديهم إصابات مسبقة في المرارة.

D. الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي

تمتلك الأدوية المحتجزة للحمض الصفراوي (الراتينات Resins) تأثيراً خافضاً هاماً لكوليستيرول LDL، إلا أنها هوائدها أقل من فوائد الستاتينات.

1. آلية الفعل: إن كلا من الكوليستيرامين والكوليستيول والكلوستيفيلام هي راتينات مبدلة لتسواعد، وترتبط بالحموض الصفراوية والأملاح الصفراوية ذوات الشحنة السلبية في الأمعاء الدقيقة (الشكل 12-21). يطرح مركب راتين/حمض صفراوي resin/bile acid complex في البراز مانعاً عودة الحموض الصفراوية إلى الكبد بالدوران المعوي الكبدي. إن إنقاص تركيز الحمض الصفراوي تدفع الخلية الكبدية إلى زيادة تحويل الكوليستيرون إلى حمض صفراوي من أجل تعويضها إذ تعتبر مكونات أساسية في الصفراء، ويؤدي ما سبق إلى نقص تركيز الكوليستيرون داخل الخلايا الأمر الذي يزيد القبح الكبدية لجزيئات LDL الحاوية على الكوليستيرون ويؤدي إلى هبوط LDL البلازما. [لاحظ، أن القبح المتزايد يحدث بالتنظيم الأعلى Upregulation لمستقبلات LDL على سطح الخلية] لوحظ عند بعض المرضى ارتفاع



الشكل 22.21

آلية الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي.

مستويات HDL البلازمية أيضاً. النتيجة النهائية لهذه الحوادث المتتالية هي تناقص تركيز كوليستيرول البلازما الإجمالي.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تعد الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي الأدوية المختارة غالباً بالمشاركة مع الحمية أو النياسين) في معالجة فرط شحوم الدم IIa و IIb، [لاحظ: الأشخاص النادرون مثملو الفواقع للحمض IIa تكون مستويات LDL لديهم منخفضة كلياً وبالتالي تكون هذه الأدوية ذات تأثير قليل على مستويات LDL البلازما لديهم]. يمكن لـ Cholestamine أيضاً أن يخفف الحكة الناجمة عن تراكم الحموض الصفراوية عند المصابين بانسداد صفراوي.

3. **الحرثك الدوائية:** تؤخذ الأدوية Cholestyramine و Colestipol و Colesovelam قوياً، كما أنها لا تمتص ولا تستقلب في الأمعاء لأنها غير ذوابة في الماء وذات حجم كبير (الأوزان الجزيئية أكبر من 10⁵)، وإنما تطرح كلياً في البراز.

4. التأثيرات الضارة

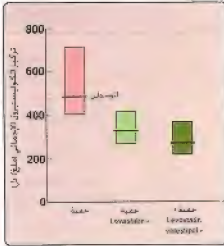
a. **تأثيرات هضمية:** تعد الاضطرابات الهضمية من التأثيرات الأكثر شيوعاً وتتضمن الإمساك والغثاء والتطبل البطني. يمتلك Colesevelam تأثيرات هضمية أقل من محتجزات الحمض الصفراوي الأخرى.

b. **ضعف الامتصاص:** تسبب الجرعات العالية من الكوليستيرامين والكوليستيول (وأيضاً Colesevelam) ضعفاً في امتصاص الفيتامينات الذوابة بالدهن (A و D و E و K).

c. **التداخلات الدوائية:** يتداخل الكوليستيرامين والكوليستيول مع الامتصاص المعوي للعديد من الأدوية - مثل التتراسايكلين والفيثواريال والديجوكسين والوارفارين والفلوفاستاتين والأسبرين والمدرات الثيازيدية. لذلك يجب أخذ هذه الأدوية قبل ساعة أو ساعتين، أو بعد أربع إلى ست ساعات، من تناول الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي.

E. مثبطات امتصاص الكوليستيرول

يثبط Ezetimibe الامتصاص المعوي للكوليستيرول الغذائي والصفراوي بشكل انتقائي في الأمعاء الدقيقة، مؤدياً إلى إنقاص انتقال الكوليستيرول من الأمعاء إلى الكبد. يسبب هذا إنقاص مخازن الكوليستيرول الكبدية وازدياد تصفية الكوليستيرول من الدم. ينقص هذا الدواء كوليستيرول LDL بنسبة 47% والشحوم الثلاثية بنسبة 6% وكوليستيرول HDL بنسبة 13%. يستقلب الدواء بشكل رئيسي في الأمعاء الدقيقة والكبد حيث يتقرن مع الفلوكورونيد (الطور II من التفاعلات الاستقلابية)، ثم يطرح عن طريق الصفراء والبول. ويتم إزالة كل من الدواء ومستقلبه الفلوكورونيدي من البلازما ببطء. وعمره النصف حوالي 22 ساعة؛ ليس لـ Ezetimibe تأثير سريري هام على تركيز الفيتامينات الذوابة بالدهن A و D و E. يجب عدم معالجة المرضى المصابين بقصور كبدي معتدل أو شديد بـ Ezetimibe. [لاحظ أن Ezetimibe والسيفاستاتين (معاً في مستحضر واحد) يخفضان مستويات LDL على نحو أكثر فعالية من الستاتين لوحدها].



الشكل 13.21

استجابة كوليستيرول البلازما الإجمالي عند المرضى المصابين بفرط كوليستيرول الدم العائلي متغاير اللواقع نحو الحمية المنخفضة الكوليستيرول ومنخفض الشحوم الشبعية، والأدوية المضادة لفرط شحومات الدم

F. المعالجة الدوائية المشتركة Combination Drug Therapy

من الضروري في بعض الحالات استخدام دواءين خافضين لشحوم الدم لتحقيق المرامي العلاجية في مستويات شحوم البلازما. فمثلاً في النبط الأول من فرط شحومات الدم يعالج المرضى عموماً بمشاركة النياسين مع دواء رابط للحمض الصفراوي، مثل Cholestyramine. [تذكر أن الكوليستيرامين يسبب زيادة في مستويات LDL التي تصفي البلازما من LDL الجائل في الدم، بينما ينقص النياسين تركيب VLDL فينقص بالتالي من تركيب LDL]. كما تبين أيضاً أن مشاركة مثبّطات HMG-CoA ريدكتاز مع دواء رابط للحمض الصفراوي تفيد كثيراً في خفض مستويات كوليستيرول LDL (الشكل 31-21). وإن جرعة منخفضة من الستاتين بالمشاركة مع Ezetimibe تحقق خفضاً لكوليستيرول LDL بمائل أو حتى يفوق ما تحدته جرعة عالية جداً من الستاتين. السيمفاستاتين Ezetimibe متوفران حالياً بشكل مشترك في حبة واحدة لمعالجة ارتفاع كوليستيرول LDL.

إلا أن القيمة السريرية لعزيميب-Ezetimibe لوحده أو بالمشاركة مع الستاتينات، ليست متبينة. مثلاً، في دراسة ENHANCE، تم توزيع المرضى الذين لديهم فرط كوليستيرول الدم العائلي بشكل عشوائي على مجموعتين: (سيمفاستاتين Ezetimibe) و (سيمفاستاتين + دواء غفل). وعند مضي سنتين، كان لدى مرمضى المجموعة الأولى إنخفاض أكبر بكثير في كوليستيرول LDL والغلبيرويدات الثلاثية والبروتين الارتكاسي C مما وجد لدى أفراد المجموعة الثانية. إلا أنه لم يكن هناك فرق بين المجموعتين فيما يتعلق بكوليستيرول HDL والحدود الوعائية القلبية والتأثيرات الضائرة أو في انتهاء الدراسة للدراسة (تغير سماكة الطبقة البطانة والمتوسطة للشريان السباتي). إن هذه الدراسة تعارض نتائج سابقة كانت قد أظهرت فائدة سريرية مرتبطة بانخفاض كوليستيرول LDL، وإلى أن يتم توضيح هذا التناقض يوصى الكثير من الخبراء الأطباء السريريين بإعطاء الجرعات الأعظمية من الستاتينات واستعمال النياسين والفibrates والرائاتات قبل التفكير باستعمال Ezetimibe. يلخص الشكل 14-21 بعض أفعال الأدوية الخافضة لشحوم الدم.

تأثير على ثلاثي أسيل غليسريد	تأثير على HDL	تأثير على LDL	نوع الدواء
↓↓	↑↑	↓↓↓↓	مثبّطات HMG-CoA ريدكتاز (Statins)
↓↓↓↓↓	↑↑↑	↓	Fibrates
↓↓↓	↑↑↑↑	↓↓	Niacin
أستغني	↑	↓↓↓	مستحضرات الحمض الصفراوي
↓	*	↓	مثبّطات إنقصاص الكوليستيرول

الشكل 14.21

خصائص مجموعات أدوية فرط شحوم الدم.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.21 أي مما يلي هو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً لمعالجة الدوائية

الخافضة للدهون الدم:

- ارتفاع ضغط الدم.
- اضطراب معدي معوي.
- مشاكل عصبية.
- خفقان قلبي.
- صداع الشقيقة.

الجواب = B كثيرة ما جُدت الاضطرابات المعوية كآثار جانبية للتفاعلات الدوائية الخافضة للدهون الدم.

2.21 أي من أنماط فرط الدهون التالية يتميز بارتفاع المستويات البلازمية للكلينوميكرون وليس له معالجة دوائية لتخفيض المستويات البلازمية للبروتين الشحمي؟

- النمط I.
- النمط II.
- النمط III.
- النمط IV.
- النمط V.

الجواب = A يعالج النمط الأول من فرط الدهون الدم فرط الكليولينيكون بالدهن بالحمية منخفضة الدهون ولا توجد معالجة دوائية فعالة لهذه الاضطراب.

3.21 أي من الأدوية التالية تنقص تركيب الكوليستيرول بتثبيطها لإنزيم HMG-CoA ريدكتاز؟

- Fenofibrate.
- Niacin.
- Cholestyramine.
- Lovastatin.
- Gemfibrozil.

الجواب = D إن القبولفيرات والجهمفيروزيل يزيدان فعالية إنزيم كوليستيرول ليناز لفترة قصيرة VLDL من البلازما النشطين يثبط خلال الانقسام في النسيج الدهني فينخلص من الوحدات البنائية التي يحتفظها الكبد لإنتاج ثلاثي أسيل غليسول تم VLDL. يخفض الكوليستيرامين كمية الدهون الصفراوية العائدة إلى الكبد عبر الدوران الكبدي المعوي.

4.21 أي من الأدوية التالية تنقص تركيب ثلاثي أسيل غليسول في الكبد من خلال تقليل الحموض الدهنية الحرة التي تعد وحدات البناء في هذا السيل؟

- Niacin.
- Fenofibrate.
- Cholestyramine.
- Gemfibrozil.
- Lovastatin.

الجواب = A يستطيع النياسين، بجرعات الغرام أن يثبط بقوة التحليل الشحمي في النسيج الشحمي المصدر الرئيسي للحموض الدهنية الحرة. يستفيد الكبد بشكل طبيعي من هذه الحموض الدهنية كوقود رئيسية لتكوين الفوسفوليبيدات الثلاثية. وبالتالي ينسب النياسين تناقص تركيب ثلاثي أسيل غليسول الضروري لإنتاج VLDL.

5.21 أي من الأدوية التالية ترتبط، بالحموض الصفراوية في الأمعاء فتتمتع عودتها إلى الكبد عن طريق الدوران الكبدي المعوي؟

- Niacin.
- Fenofibrate.
- Cholestyramine.
- Fluvastatin.
- Lovastatin.

الجواب = C الكوليستيرامين هو زاتينات صلبة للصوتاعة ترتبط بالحموض بالأحماض الصفراوية المشحونة سلباً في الأمعاء الدقيقة. يخلط معقد التراتين الحمض الصفراوي في البراز فتمنع عودة الحموض الصفراوية إلى الكبد عبر الدوران المعدي الكبدي.

١. نظرة عامة

تدعى الأدوية التي تحرض حالة من ازدياد جريان البول بالمددرات، وهي تنشط النواقل المشاردة الكلوية حيث تقلص من عود امتصاص الصوديوم في مواضع مختلفة من النشرون. وكنتيجة لذلك تدخل شوارد الصوديوم والشوارد الأخرى مثل الكلور إلى البول بشكل أكبر من الطبيعي، ويتم نقل الماء معها بشكل متفاعل للمحافظة على التوازن الشفطعي. وبذلك، تزيد المددرات من حجم البول، وغالباً تبدل باهاء البول والتركيب الشاردي لكل من البول والدم. تُجاعة المددرات مختلفة بشكل واضح، حيث يتراوح إفراز شوارد الصوديوم من 2% للمدرات الضعيفة الحافظة للبيوتاسيوم إلى أكثر من 20% لمدرات العروة القوية. وبالإضافة إلى مثبطات ناقلات الشوارد هذه، هناك المددرات الشفطحية التي تمنع عود امتصاص الماء، ومعاكسات الألدوستيرون، ومثبط إنزيم كاربونيك أنهيدراز. تشمل الاستعمالات السريرية الرئيسية للمدرات: التدبير العلاجي للاضطرابات التي يحدث فيها احتباس السوائل بشكل غير طبيعي (الوذمة) أو معالجة ارتفاع الضغط حيث تسبب المدرات نقص حجم الدم، مما يؤدي لانقاص ضغط الدم. سيناقش هذا الفصل الأدوية المدرة للبول (الشكل 1-22) وفقاً لتوازن استعملاتها.

٢. التنظيم الطبيعي للسوائل والكهارل من قبل الكلية

يرشح حوالي 16-20% من البلازما الدموية الداخلة للكلتين من الشفريات الكلبية من محفظة بومان. تكون الرشاحة خالية في الحالة الطبيعية من البروتينات والخلايا الدموية ولكنها تحتوي معظم مكونات البلازما ذات الوزن الجزيئي المنخفض وينقسم تراكيزها البلازمية. وتشمل هذه المكونات على الغلوكوز وكربونات الصوديوم وحموض أمينية وذوائب عضوية أخرى إضافة للكهارل مثل Na^+ و Cl^- . تنظم الكلية التركيب الشاردي للبول وحجمه من خلال عود الامتصاص الفعال للشوارد و/أو عود الامتصاص المنفصل للماء في خمس مناطق فعالة وظيفياً على طول النشرون هي العروة الصاعدة، العروة الهابطة، الأنبوب المعوي البعيد، والقناة الجامعة (الشكل 2-22).

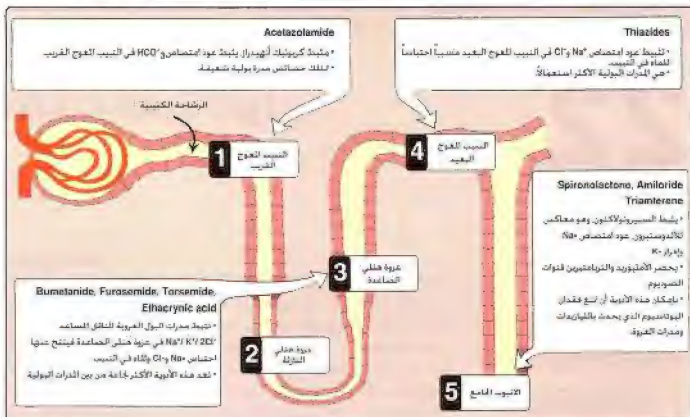
A. الأنبوب المعوي القريب Proximal Convolved Tubule

غالباً ما يعاد امتصاص الغلوكوز كله والبيكربونات والحموض الأمينية ومستقلبات أخرى في الأنبوب القريب الموجب بشدة والمتوسع في القشر الكلوي. يعاد امتصاص حوالي ثلثي شوارد الصوديوم أيضاً. يدخل الكلور لمة الأنبوب بتبادل مع شاردة أساسية مثل الفورمات Formate والأوكزالات Oxalate بالإضافة لدخوله بجوار الخلايا



الشكل 1.22

ملخص للأدوية المدرة للبول.



الشكل 2.22

الواقع الريشمية لتبادل الشوارد والماء في النشرون، وأماكن تأثير المدرات.

عبر اللعنة، يجري الماء على نحو متفعل من اللعنة إلى الدم ليحافظ على التوازن الأوسمولي، إذا لم يحدث عود الامتصاص الكبير للذوائب والماء في الأنبوب القريب فإن الجسم سيتعرض للجفاف بسرعة ويفقد الأوسمولالية الطبيعية. الصوديوم الذي يعاد امتصاصه يتم ضخه إلى الخلال بواسطة Na^+/K^+ ATPase فيحافظ بذلك على المستويات الطبيعية من Na^+ و K^+ في الخلية. إن إنزيم كاربونيك أنهيدراز في الغشاء اللامي وخلية الأنبوب القريب يعدّل عود امتصاص البيكربونات (راجع الأسيتازولاميد أدناه). يتبع الماء عود امتصاص الملح، وبذلك فإن مواد مثل المانيتول والغلوكوز ستصبح مركزة، وينتج عن هذه الحالة أوسمولية عالية في السائل الأنبوبي وتمنع عود امتصاص آخر للماء مما ينتج عنه إدرار أوسمولي.

4. جهاز الإفراز الحمضي والأساسي: الأنبوب القريب هو مقر أجهزة الإفراز الحمضي العضوي والأساسي العضوي (الشكل 3-22). يتوضع جهاز الإفراز الحمضي العضوي في شذفة المثث المتوسطة، ويقرّر العديد من الحموض العضوية مثل حمض البول وبعض المضادات الحيوية والمدرات، من مجرى الدم إلى لعنة الأنبوب القريب. يتم نقل معظم الأدوية المدرّة للبول إلى السائل الأنبوبي عبر هذا الجهاز. إن الجهاز المُفرّز للحمض العضوي قابل للإشباع، وتتأخّض المدرات في الدم مع نقل الحموض العضوية داخلية المنشأ مثل حمض البول. وهذا يشرح حدوث فرط حمض البول في الدم عند إعطاء المدرات مثل الفينوبوسيد وهيدروكلوروثيازيد. يمكن أن تحدث عدد من التداخلات أيضاً: مثلاً يتداخل البروبنسيد Probenecid مع إفراز البنسلين. إن جهاز الإفراز الأساسي العضوي مسؤول عن إفراز الكرياتينين والكولين وغيرها ويتواجد في الشذفات العلوية

والمتوسطة من الأنابيب المحو.

B. عرى هنلة النازلة Descending Loop Of Henle

الرشاحة المتبقية التي تكون مغادلة التوتر Isotonic تدخل لاحقاً العروة النازلة لهنلة وتعتبر إلى الب الكلوي. تزداد الأسمولية على طول الجزء النازل من عروة هنلة بسبب آلية التيار العاكس المسؤولة عن عود امتصاص الماء. ينتج عن ذلك إزدياد الملح إلى ثلاثة أضعاف في السائل الأنبوبي. المدرات التضاحية (الأسمولية) تقوم بجزء من عملها في هذه الناحية (الشكل 3-22).

C. عرى هنلة الصاعدة Ascending Loop of Henle

تتفرّد الظهارة الخلوية للأنبوب الصاعد بكونها غير نفوذة للماء. يحدث عود الامتصاص الفاعل لـ Na^+ و K^+ و Cl^- بتوسط الناقل المساعد لـ $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$. يدخل كل من Ca^{2+} و Mg^{2+} إلى السائل الخلالي عبر السبيل المجاور للخلية. لذلك تعد العروة الصاعدة لهنلة منطقة تمديد داخل النفرون. يعود حوالي 25-30% من كلوريد الصوديوم إلى السائل الخلالي، مما يساعد في المحافظة على أسمولية عالية للسائل. ولأن القسم الصاعد من عروة هنلة هو المقر الرئيسي لعود امتصاص الملح لذلك فإن الأدوية المؤثرة في هذا المقر مثل مدرات العروة (الشكل 2-22) هي الأكثر نجاعة من بين جميع أصناف المدرات.

D. الأنبوب المحو البعيد Distal Convoluted Tubule

إن خلايا الأنبوب المنعرج البعيد أيضاً غير نفوذة للماء. إن حوالي 10% من كلوريد الصوديوم الراشح يعاد امتصاصه عبر ناقل Na^+/Cl^- الذي يكون حساساً على المدرات الثيازيدية. يتوسط عود امتصاص الكالسيوم عبوره عبر قناة ومن ثم ينقل عبر مبادل $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Exchanger إلى داخل السائل الخلالي. تختلف بذلك الآلية عما هو في عرى هنلة. أضف إلى ذلك أن إطار Ca^{2+} يُنظم من قبل الهرمون الدرقي PTH في هذا الجزء من النفرون.

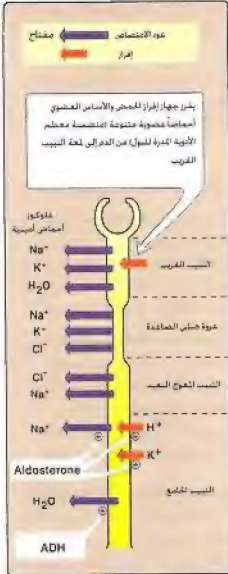
E. الأنبوب والقناة الجامعة Collecting Tubule And Duct

الخلايا الرئيسية في الأنبوب والقناة الجامعة مسؤولة عن نقل الصوديوم والبوتاسيوم والماء، بينما تؤثر الخلايا المُقسّمة Intercalated على إفراز شوارد الهيدروجين H^+ . يدخل الصوديوم إلى الخلايا الرئيسية عبر القنوات ولكنه يعتمد على Na^+/K^+ ATPase في نقله إلى الدم. تؤثر مستقبلات الألدوستيرون في الخلايا الرئيسية على عود امتصاص Na^+ وإفراز K^+ . تُعرّز مستقبلات الهرمون المضاد للإدرار (ADH - Aldosterone) الفازوبريسين من عود امتصاص الماء من الأنبوب الجامعة (الشكل 3-22). يتوسط هذا الفعل الأدينوزين أحادي الفوسفات الخفي (cAMP).

III. وظيفة الكلية في الحالات المرضية

A. الحالات الوذمية Edematous States

في العديد من الأمراض يزداد هود امتصاص كلور الصوديوم من الأنابيب الكلوية، ويؤدي ذلك إلى احتباس الماء وإزدياد حجم الدم، وتمدد السائل في القطاع خارج الخلوي، فتتج عنه وذمة في الأنسجة. تتضمن الأسباب الشائعة للوذمة ما يلي:



الشكل 3.22

موانع نقل النواتج والماء على طول النفرون.

1. **قصور القلب:** إن نقص قدرة القلب القاصر على المحافظة على إنتاج القلب كافٍ يؤدي إلى استجابة كلوية كما لو كان هناك نقص في حجم الدم (نقص الحجم الدموي). إن الكلية، كجزء من آلية المعوضة الطبيعية، تحبس الملح والماء بدرجة أكبر من أجل رفع حجم الدم وزيادة كمية الدم العائدة للقلب. ولكن القلب المريض لا يستطيع أن يزيد نتاجه، ويشتج عن الزيادة الحجم الوعائي وذمة edema (راجع الصفحة 183 - أسباب القصور القلبي وعلاجه). تستعمل مدرات العروة على نحو شائع.

2. **الحين الكبدية:** هو تراكم السائل في جوف البطن، وهو مضاعفة شائعة للتشمع.

ه. **ازدياد ضغط الدم الباطني:** في حالة التشمع يتعرض جريان الدم في الجهاز الباطني غالباً إلى الانسداد، مما يؤدي إلى ازدياد ضغط الدم الباطني. كذلك ينقص ضغط الدم الغرواني coloidal الأسمولي نتيجة نقص تصنيع بروتينات البلازما من قبل الكبد المريض. يسبب ازدياد ضغط الدم الباطني وانخفاض أوسمولالية الدم هروب السوائل من الجهاز الوعائي الباطني وتجمعه في البطن.

ب. **فرط الألدوستيرونية الثانوي:** يتم تعزيز احتباس السوائل أيضاً بارتفاع مستويات الألدوستيرون في الدوران نتيجة نقص حجم الدم. ينتج فرط الألدوستيرونية الثانوية هذا من نقص قدرة الكبد على تعطيل الهرمون السيترويدي مما يؤدي لازدياد عود امتصاص الصوديوم والماء وازدياد الحجم الوعائي وتفاقم تراكم السوائل (الشكل 3-22). السيبرونولاكتون، وهو المدر البولي الموفر للبيوتاسيوم، فعال في هذه الحالة، بينما تكون مدرات العروة غير مفيدة عادة.

3. **المتلازمة الكلوية Nephrotic Syndrome:** عندما تتأذى الأنسجة الكلوية بالمرض فإنها تسمح للبروتينات بالدخول إلى الرشاحة الكلوية. ينتج عن فقد البروتين من البلازما نقص في الضغط الأسمولي الغرواني وينتج عنه وذمة. يفيء انخفاض حجم الدم إخراج الألدوستيرون عبر جهاز رينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون. يؤدي هذا لاحتباس الصوديوم والسوائل تفاقم إضافي للوذمة.

4. **الوذمة قبل الحيضية Premenstrual Edema:** الوذمة المرفقة للحيض هي نتيجة لعدم التوازن الهرموني، مثل فرط الإستروجين، الذي يسهل فقد السوائل في الحيز خارج الخلوي. يمكن للمدرات البولية أن تقص من هذه الوذمة.

B. الحالات غير الوذمية Non Edematous States

للمدرات استعمال واسع في الأمراض غير الوذمية.

1. **ارتفاع الضغط:** تستعمل المدرات الثيازيدية بشكل واسع في معالجة ارتفاع الضغط، ليس فقط بسبب قدرتها على إنقاص حجم الدم وإنما أيضاً لأنها توسع الشريينات (راجع ص 219).

2. **فرط كالسيوم الدم:** تتطلب خطورة هذه الحالة استجابة سريعة. تستعمل عادة مدرات العروة لأنها تعزز إخراج الكالسيوم. ولكن من الأهمية أن نقم أن نقص حجم الدم قد يتعاكس مع التأثير المرغوب؛ لذلك يجب تسريب محلول جليعي للمحافظة على حجم الدم.

٣. **البيلة القهقهة:** عندما يعاني المرضى من تعدد البيلات وعطاش في مرض البيلة القهقهة، فإنهم يستجيبون عادة على المدرات التiazيدية. يبدو ذلك علاجاً شافهاً يعتمد على قدرة التiazيدات على إنقاص حجم البلازما فتسبب هبوطاً في معدل الارتشاح الكببيبي وتغزيراً في عود امتصاص الصوديوم والماء. الحصلة هي نقصان حجم البول الداخل إلى شذعة التمزيد (diuresis segment) وبالتالي نقصان جريان البول.

١٧. التiazيدات والأدوية المتعلقة بها

التiazيدات هي المدرات الأكثر استعمالاً وهي مشتقة من السلفوناميدات ولذلك فلها علاقة بنيوية مع مشتقات كربونيك أنهيدراز. ولكنها تمتلك فعالية مدرة للبول أكبر كثيراً من الأسيتوزولاميد (Acetazolamide) (المذكور لاحقاً)، وتؤثر في الكلية بأليات مختلفة. جميع التiazيدات تؤثر في الأنبوب البعيد، وجميعها تمتلك تأثيرات إدراية أعظمية متساوية، وتختلف فقط في الفاعلية (Poieney (يعبر عنها على أساس التيلغرام). (لاحظ: تدعى أحياناً المدرات البولية السقفية (Ceiling Diuretics) لأن ازدياد جرعتها أكثر من الجرعة الطبيعية لا يزيد الاستجابة المدرة للبول). وكما هي مدرات العزوة، تعتمد التiazيدات جزئياً على تصنيع البروستاغلاندينات الكلية بآلية غير مفهومة بعد.

١. التiazيدات

كلوروثيازيد كان أول مدر بولي حديث، فعال قصياً، وقادراً على التأثير على الودمة الشديدة في تشمع الكبد وقصور القلب وتأثيرات جانبية أصغر، خصوصاً مضطربة مع مجموعة التiazيد. المشتقات الأحدث مثل هيدروكلوروثيازيد وكورتاليدون تستعمل على نحو أكثر شيوعاً. يمتلك هيدروكلوروثيازيد قدرة أقل بكسبر على تثبيد إنزيم كربونيك أنهيدراز مقارنة مع كلوروثيازيد، وهو أيضاً أكثر فاعلية حيث أن الجرعة المطلوبة أقل من تلك المطلوبة من الكلوروثيازيد. ولكن نجاعته Efficacy معادلة تماماً لتجاسة الدواء الأصلي، كما يتشابه مع الكلوروثيازيد في جميع المظاهر الأخرى. (لاحظ: ثورتاليدون وإنداباميد وميتولازون يشاء تدعى مدرات بولية شبيهة بالتiazيدات لأنها تحتوي على لمالة سلفاميدية في بنيتها الكيميائية، كما أن آلية عملها مشابهة أيضاً، ولكنها ليست تiazيدات حقيقية.)

١. **آلية الفعل:** تؤثر المشتقات التiazيدية بشكل رئيسي على الأنبوب المعوج البعيد فتتقص من عود امتصاص Na^+ بتثبيط الناقل المساعد Na^+Cl^- في الغشاء المعمي للأنبوب المعوج البعيد (الشكل 2:22). تمتلك تأثيراً أقل في الأنبوب القريب، نتيجة لهذا تزيد هذه الأدوية تركيز Na^+ و Cl^- في السائل الأنبوبي، لا يتأثر عادة توازن حمض-أساس. (لاحظ: نتيجة لكون موضع فعل مشتقات التiazيد في الغشاء المعمي فإنها يجب أن تطرح في اللمعة الأنبوبية حتى تكون فعالة. لذلك فقد التiazيدات المدرة للبول كفاءتها عند نقص وظيفة الكلية.)

2. الأفعال Actions

١. **زيادة إخراج Na^+ و Cl^- :** يسبب الكلوروثيازيد إدراياً بولياً مع ازدياد إخراج Na^+ و Cl^- الذي ينتج عنه إخراج بول مشفوف الأوسموية. بعد هذا التأثير الأخير فريداً، حيث من غير المحتمل أن تسبب الأصناف المدرة الأخرى زيادة أوسموية البول، لا يتأثر الفعل المدر للبول بالتوازن الحامضي-الأساسي في الجسم، كما لا يغير الكلوروثيازيد حالة العض-الأساس في الدموية، يظهر الشكل 4:22 التبدلات



الشكل 4.22

التغيرات النسبية في تركيز البول المخمرة بالمرات الثيازيدية.

النسبية في التركيب الشاردي ionic للبول أثناء المعالجة بالمرات الثيازيدية.

b. فقد شاردة البوتاسيوم K^+ : تزيد الثيازيدات Na^+ في الرشاحة الواصلة إلى الأنبوب البعيد، ولذلك فإن الكثير من K^+ أيضاً يبادل مع الصوديوم فينتج عنه فقدان مستمر للبوتاسيوم من الجسم مع الاستعمال المطول للدواء. لذلك يعد من الضروري قياس K^+ المصل بشكل متكرر (وخاصة في بداية العلاج) للتأكد من عدم حدوث نقص بوتاسيوم الدم.

c. فقد شاردة المغنيزيوم Mg^{2+} : إن عوز المغنيزيوم الذي يحتاج إلى التعويض بالمستحضرات يمكن أن يحدث مع الاستعمال المزمّن للثيازيدات وبخاصة عند انفسين، إن آلية بيلة المغنيزيوم غير مفهومة.

d. تنقص الثيازيدات من محتوى البول من Ca^{2+} بتعزيز عود امتصاصه، وذلك بخلاف مدرات العروة التي تزيد تركيز Ca^{2+} في البول. (لاحظ: هناك بيئة من الدراسات الويائية تقول بأن استعمال الثيازيدات يحافظ على كثافة العظم المعدنية في العروق والفقرات ويتفقد خطر حدوث كسر العروق بمقدار الثلث).

e. ينتج نقص ضغط الدم البدئي من نقص حجم الدم وبالتالي نقص إنتاج القلب. ولكن مع استمرار المعالجة يستعاد حجم الدم، ويستمر التأثير الخافض للضغط والذي يكون ناتجاً عن نقص المقاومة الوعائية المحيطية الناتجة عن ارتخاء العضلات الملساء الشريانية.

3. الاستعمالات العلاجية

a. ارتفاع الضغط: استعملت الثيازيدات سريرياً منذ فترة طويلة كعلاج مضاد لارتفاع الضغط، لكونها منخفضة الكلفة وسهلة التساؤل وجيدة التحمل. الثيازيدات فعالة في إنقاص ضغط الدم الانقباضي والانقباضي لفترات مديدة عند غالبية المرضى المصابين بارتفاع الضغط الأساسي الخفيف إلى المتوسط (ص 216). يستقر ضغط الدم بمستواه الأدنى بعد 3-7 أيام من المعالجة، ويمكن الحفاظ عليه بجرعة يومية من الدواء، التي تسبب انخفاض المقاومة المحيطية دون أن تمتلك تأثيراً مدراً للبول. يمكن أن يستمر العديد من المرضى لسنوات بالمعالجة بالثيازيدات لوحدها فقط، على الرغم من أن نسبة مئوية صغيرة من المرضى تتطلب أدوية إضافية مثل محضرات بيتا الأدرينية. (لاحظ: أن الأفعال الخافضة لضغط الدم لمحضرات الإنزيم المحلول للأنجيوتنسين تتعزز عندما تعجل بالاشتراك مع الثيازيدات).

b. القصور القلبي: يمكن أن تعد الثيازيدات المدرات المختارة لإنقاص الحجم خارج الخلوي في القصور القلبي الخفيف إلى المعتدل، إذا فشلت الثيازيدات فيمكن استعمال مدرات العروة.

c. فرط كالسيوم البول: يمكن أن تفيد الثيازيدات في معالجة فرط كالسيوم البول مجهول السبب، لأنها تنشط الإخراج البولي للكالسيوم. يُعد ذلك مفيداً بشكل خاص عند المرضى المصابين بحصيات أو كزازات الكالسيوم في السبيل البولي.



نقص بوتاسيوم الدم



فرط حمض البول
بالدم

Uric Acid



هبوط ضغط الدم



نقص صوديوم الدم



فرط كالسيوم الدم

Ca²⁺

d. الهزال التقيء، تمتلك الثيازيدات قدرة فريدة على إنتاج بول مقطر الأوسمولية، يمكن للثيازيدات أن تحل محل الهرمون المضاد للإدرار في معالجة البول التقيء كلوي المنشأ. يمكن لحجم البول أن يهبط عند هؤلاء الأشخاص من 11 لتر/يوم إلى 3 لتر/يوم إذا عولجوا بهذا الدواء.

4. **العراسك الدوائية:** هذه الأدوية فعالة فسيوياً، تأخذ غالبية الثيازيدات من 3-1 أسابيع حتى يُلحظ عنها نقص مستقر في ضغط الدم، وهي تمتلك عمراً نصفياً بيولوجياً مديداً (أربعين ساعة). تتركز جميع الثيازيدات من جهاز إفراز الحمضي العضوي من الكلية (راجع الشكل 22-3).

5. معظم التأثيرات الضائرة تنطوي على مشاكل في توازن السوائل والكهارل.

a. **نفاذ البوتاسيوم:** يعتبر نقص بوتاسيوم الدم المشكلة الأكثر تواتراً التي تواجه استعمال المدرات الثيازيدية. وقد يهبط المرضى الذين يتناولون الديجيتال للأصابة بامضطرابات نظم بطيني (الشكل 22-5). غالباً يمكن أن يعطى البوتاسيوم مع الطعام فقط مثلاً بزيادة مدخول الفواكه الحمضية، الموز، والخوخ. في بعض الحالات قد تكون مستحضرات أملاح البوتاسيوم ضرورية. إن تفعيل الجهاز رينين-أنجيوتنسين-الدوستيرون الناتج عن نقص الحجم داخل الخلوي يساهم على نحو هام في فقدان البوتاسيوم في البول. في هذه الظروف، يمكن التغلب على عوز البوتاسيوم بالسبيرونولاكتون الذي يؤثر على عمل الألدوستيرون، أو إعطاء تريامتين الذي يحبس البوتاسيوم، إن النظام الغذائي منخفض الصوديوم يقلل من مشكلة نفاذ البوتاسيوم الناتج عن استعمال المدرات الثيازيدية.

b. **نقص صوديوم الدم:** قد يتطور هذا التأثير الخليلر نتيجة ارتفاع الهرمون المضاد للإدرار التالي لنقص حجم الدم إضافة لنقص قدرة الكلية على التمديد وازدياد العملش. إن تحديد مدخول الماء وخفض الجرعة المبردة يمكن أن تقي من هذه الحالة.

c. **فرط حمض البول بالدم:** تزيد الثيازيدات حمض البول في المصل بإنقاص كمية الحمض المطروحة من قبل جهاز إفراز الحمض العضوي. وبما أن حمض البول غير ذواب فإنه يترسب في المفاصل وقد تثار نوبة تقرس عند الأشخاص المؤهين للتسبب التقرسية، لذلك يعد من المهم إجراء اختبارات دموية دورية لمستويات حمض البول. (لاحظ أن Probenecid المستعمل أحياناً لمعالجة التقرس، قد يتداخل مع إطراح الثيازيدات ويزيد من مستويات حمض البول المصلية.)

d. **نفاذ الحجم:** قد يسبب هذا هبوط ضغط انتصابي أو خفة رأس.

e. **فرط كالسيوم الدم:** تنبثق الثيازيدات إفراز الكالسيوم، مما يؤدي أحياناً إلى ارتفاع مستويات كالسيوم الدم.

f. **فرط سكر الدم:** إن مرضى السكري الذين يتناولون الثيازيدات من أجل ارتفاع الضغط قد يرتفع لديهم سكر الدم، وقد يصعب ضبط سكر الدم لديهم. والسبب هو خلل في تحرير الأنسولين وفيتامين أفاوكوز من قبل الأنسجة.

الشكل 22.5

ملخص لبعض التأثيرات الضائرة الشائعة
الملاحظة بالمدرات الثيازيدية.

- g. **فرط شحميات الدم** تسبب الثيازيدات ارتفاعاً في كوليسترول المصل بنسبة 5 إلى 15% بالإضافة إلى ارتفاع البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة المصلية، قد تعود المستويات الشحمية إلى مستوياتها الطبيعية بالمعالجة المديدة.
- h. **فرط الحساسية**: من النادر جداً حدوث تهيج نقي العظام أو التهاب جلدي أو التهاب أوعية تخري أو التهاب نمرور خلالي، إن الأشخاص الذين لديهم حساسية لسلفا قد يكون لديهم حساسية أيضاً للمدرات الثيازيدية.

8. الأدوية المشابهة للثيازيد Thiazide-like analogs

هذه المركبات ليس لديها البنية الثيازيدية ولكنها تشبه الثيازيدات بامتلاكها مجموعة سلفوناميد وبآلية التأثير.

1. **كلورثاليدون Chlorthalidone**: هو مشتق غير ثيازيني يشبه هيدروكلورثيازيد فارماكولوجياً، فترة تأثيره طويلة جداً ولذلك غالباً ما يستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط، ويعطى مرة واحدة لهذا الاستطباب.
2. **ميترولازون Metolazone**: أكثر فاعلية من الثيازيدات، ويختلف عنها بأنه يسبب إخراج Na^+ في التصور الكلوي المتقدم.
3. **إنديпамيد Indapamide**: هو مدر بولي غير ثيازيني، ذواب بالدهن، ومدة تأثيره طويلة، الجرعات المنخفضة تخفض بشكل واضح الضغط المرتفع مع تأثيرات مفرودة أصفيرة، يستقلب وي طرح في السبيل الهضمي والكلّي، لذلك من المحتمل أن يكون أقل تراكماً عند مرضى الفشل الكلوي وقد يفيد في معالجتهم.

٧. مدرات العروة، أو المدرات عالية السقف

بوميثايد، فيوروزيماید، تورزيماید، وحمض الإيثاكرينيك هي مدرات أربعة مكان تأثيرها الرئيسي هو الطرف الصاعد لعروة هنله (الشكل 2-22). بالمقارنة مع المدرات الأخرى، تمتلك هذه الأدوية الكفاءة الأعلى في تحريك Na^+ و Cl^- من الجسم، تنتج هذه الأدوية كميات غزيرة من البول. يُعد Furosemide أكثرها استعمالاً، يمتلك حمض الإيثاكرينيك متحني استجابة -جرعة أكثر صعوداً من فيوروزيماید، ولكنه يبدى تأثيرات جانبية أكبر من تلك المشاهدة مع باقي مدرات العروة ولذلك فاستعماله محدود. إن البوميثايد أكثر فاعلية من فيوروزيماید واستعماله في الزيداد. البوميثايد وفيوروزيماید هما مشتقات سلفاميدية.

A. Bumetanide, Furosemide, Torsemide, و Ethacrynic Acid

1. **آلية الفعل**: تثبط مدرات العروة النقل المُساعد لـ $Na^+/K^+/2Cl^-$ في الغشاء اللامي للطرف الصاعد من عرى هنله، لذلك ينقص عود امتصاص هذه الشوارد (الشكل 6-22). مدرات العروة هي الأكثر نجاعة ممن بين المدرات لأن الطرف الصاعد مسؤول عن ارتشاح 25 إلى 30% من كلوريد الصوديوم $NaCl$ بينما لا تستطيع الموانع التي بعده 7-بعض هذا الحمل الزائد من Na^+ .

2. **الأنفعال**: تعمل مدرات العروة بسرعة حتى المرضي ذوي الوظيفية الكلوية السيئة أو الذين لا يستجيبون على الثيازيدات أو غيرها من المدرات، يبدى انشكل 6-22 التغييرات في تركيب البول المحرصة بمدرات العروة. (لاحظ: أن مدرات العروة تزيد محتوى البول من الكالسيوم Ca^{2+} ، بينما تنقص الثيازيدات من تركيز Ca^{2+} في



الشكل 6.22

التغيرات النسبية في تركيب البول المحرصة بمدرات العروة

البول. إذا كان كالسيوم المصل طبيعياً فلا يحدث نقص كالسيوم الدم، وذلك بسبب عود امتصاص Ca^{2+} في الأنبوب المعوي المعيد، ولكن قد يحدث نقص مغنيزيوم الدم نتيجة فقدان المغنيزيوم. تسبب مدرات العروة نقص المقاومة الوعائية الكلوية وازدياد جريان الدموي الكلوي. كما تزيد مدرات العروة تصنيع البروستاغلاندين. تمتلك البروستاغلاندينات دوراً في فعلها المدر للبول، حيث يمكن للمواد التي تؤثر على تصنيع البروستاغلاندين مثل Indomethacin أن تقلص من الفعل المدر لهذه الأدوية.

3. **الاستعمالات العلاجية:** مدرات العروة هي الأدوية المختارة لإنقاص الوذمة الرئوية الحادة عند مريض القصور القلبي، ويسبب بدء فعلها السريع، وخاصة عند إعطائها وريدياً، تقيد هذه الأدوية في الأوضاع الإسعافية كما في الوذمة الرئوية الحادة التي تستدعي إداراً بولياً سريعاً وشديداً. تقيد مدرات العروة (مع الإمالة) في معالجة فرط كالسيوم الدم أيضاً، لأنها تنبه الإفراز الأنبوبي للكالسيوم، كما تقيد أيضاً في معالجة فرط بوتاسيوم الدم.

4. **الحركات الدوائية:** تحل مدرات العروة قوياً أو حقناً. تكون مدة فعلها قصيرة نسبياً - من ساعة إلى ساعتين، وتتركز في البول.

5. **التأثيرات الضائرة:** (ملخصة في الشكل 7.22)

a. **سمية لثنية:** قد يتأثر السمع على نحو ضائر بمدرات العروة، وخصوصاً عند استعمالها مع المضادات الأمينوغليكوزيدية. وقد يحدث ضرر دائم باستمرار العلاج. يسبب حمض الإيثانكريك غالباً الصمم، إن الوظيفة البهليزية أقل تأثراً ولكنها قد تتأثر إذا أشرك العلاج مع المضاد الحيوي.

b. **فرط حمض البول في الدم:** يتنافس الفينوريميمايد وحمض الإيثانكريك مع حمض البول على أجهزة الإفراز الكلوي والصفراوي، فتتسبب إفرازه وتسبب نوباً تفرسية أو تفاقم النوب التفرسية.

c. **نقص حجم الدم الحاد:** يمكن أن تسبب مدرات العروة نقصاً حاداً وشديداً في حجم الدم، مع احتمال هبوط ضغط الدم وحدوث الصدمة واضطرابات التنظيم القلبية. وقد يحدث فرط كالسيوم الدم في هذه الحالات.

d. **نفاذ البوتاسيوم:** ينجم عن التحميل المفرط للصوديوم الواسل إلى الأنبوب الجامع زيادة في تبادل الصوديوم مع البوتاسيوم، مع احتمال تحريض نقص بوتاسيوم الدم. إن فقدان البوتاسيوم من الخلايا من خلال تبادل مع شاردة الهيدروجين يؤدي إلى قلاء ناقص الحجم، يمكن معالجة نفاذ البوتاسيوم باستعمال المدرات الحافظة للبوتاسيوم أو بتعويضه غذائياً.

e. **نقص مغنيزيوم الدم:** إن الاستعمال المزمّن لمدرات العروة مع نقص الوارد الغذائي لـ Mg^{2+} يمكن أن يؤدي إلى نقص مغنيزيوم الدم وخاصة عند المسنين. ويمكن أن يصحح هذا بالمستحضرات التكميلية.

الشكل 7.22

ملخص للتأثيرات الضائرة للملاحظة بمدرات العروة.



سمية لثنية



إفراز حمض البول
تأخر



صعود ضغط الدم



نقص بوتاسيوم الدم



نقص مغنيزيوم الدم



الشكل 8.22

التغيرات النسبية في تركيب البول المحرصة بالمدرات الحافظة للبوتاسيوم.

٧. المدرات البولية الحافظة للبوتاسيوم

تعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم على الأنابيب الجامع فتتبط عود امتصاص الصوديوم Na^+ وإفراز K^+ (الشكل 8-22). تستعمل هذه المدرات لوجدها بشكل رئيسي في فرط الألدوستيرون، تستعمل على نحو رئيسي في معالجة ارتفاع الضغط، غالباً بالتشارك مع الثيازيدات، عند المرضى الذين يعانون بدمدرات حافظة للبوتاسيوم من المهم جداً إجراء مراقبة وثيقة لمستويات البوتاسيوم، عندما تبدأ المعالجة بالمدرات الحافظة للبوتاسيوم عادة ما يتم إيقاف مستحضرات البوتاسيوم الخارجية.

أ. معاكسات الألدوستيرون: Spironolactone و Eplerenone

1. **آلية الفعل:** سبيرونولاكتون هو ستيرويد صناعي يعاكس الألدوستيرون عند مستقبلاته البولية داخل الخلية، إن معقد سبيرونولاكتون-مستقبل هو معقد عامل، يمنع نقل موقعه إلى نواة في الخلية المستهدفة فلا يستطيع بذلك الارتباط مع DNA. ينتج عن هذا فشل في إنتاج البروتينات التي يتم اصطناعها على نحو طبيعي كاستجابة للألدوستيرون. تنبه هذه البروتينات الوسيطة على نحو طبيعي مواضع تبادل Na^+/K^+ في الأنابيب الجامع، لذلك فإن نقص البروتينات الوسيطة هذه يمنع عود امتصاص الصوديوم وبالتالي يمنع إفراز البوتاسيوم والهيدروجين.

2. **الأفعال:** في معظم الحالات اليومية تكون مستويات الألدوستيرون عالية ويكون لذلك دور مساعد في احتباس الصوديوم، عندما يعطى السبيرونولاكتون لمرضى لديه مستويات مرتفعة من الألدوستيرون، فإن الدواء يعاكس نشاط هذا الهرمون، مما يؤدي إلى احتباس K^+ وإطراح Na^+ (الشكل 8-22). أما عند المرضى الذين ليس لديهم مستويات دورانية مهمة من الألدوستيرون، كما هو الحال في داء أديسون (القصور الكظري الأولي)، فليس للدواء تأثير مدر. وكما هي الحال بالنسبة لمدرات العروة والمدرات الثيازيدية فإن تأثير السبيرونولاكتون يعتمد على الاصطناع الكلوي ثلبروستاغلاتين، إيليرينون هو معاكس جديد لمستقبل الألدوستيرون، وله أفعال مشابهة للسبيرونولاكتون ولكن قد تكون أفعاله الغذائية الصماوية أقل.

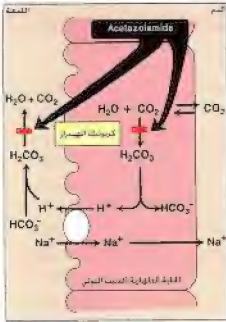
3. الاستعمالات العلاجية

أ. تأثير مدر للبول: على الرغم من أن السبيرونولاكتون يمتلك نجاعة منخفضة في إطرار Na^+ من الجسم مقارنة مع الأدوية الأخرى، فإنه يمتلك خاصية مفيدة في احتباس البوتاسيوم. وبسبب هذه الخاصية فإن السبيرونولاكتون غالباً ما يعطى مع المدرات الثيازيدية أو العروية لمنع إطرار البوتاسيوم الذي تسببه هذه الأدوية. يعد السبيرونولاكتون المدر البولي المختار عند مرضى التشمع الكبدي.

ب. فرط الألدوستيرونية الثانوي: السبيرونولاكتون هو المدر الحافظ للبوتاسيوم الوحيد المستعمل روتينياً لوجده لتعويض توازن محلي سلبي صاف، وهو ذو فعالية خاصة في الأوضاع السريرية المرافقة لفرط الألدوستيرونية الثانوي.

ج. القصور القلبي: يمنع السبيرونولاكتون حدوث عود التشكل Remodeling الذي يحدث كمعاوضة في القصور القلبي المزمن.

د. الحرائك الدوائية: يمتص السبيرونولاكتون على نحو تام وموياً ويرتبط بدرجة قوية مع البروتينات. يتحول بسرعة إلى مستقبل فعال هو Canrenone، ينجم الجزء الأعظم من فعل الألدوستيرون من تأثير الكانرينون الذي يمتلك فعالية محصورة



الشكل 9.22

دور كربونيك أنهيدراز واحتباس الصوديوم في الخلايا الطحالية لتسبب الكلوي.

للمستريويدات المعدنية، يحرص السبيرونولاك톤 السيتوكروم P450.

5. التأثيرات الضائرة، يسبب السبيرونولاك톤 غالباً إزعاجاً معدياً وقد يسبب قرحات هضمية. ويسبب تشابهه الكيميائي مع بعض المستريويدات الجنسية فإنه يؤثر على مستقبلات أخرى فيعرض على الشدي عند الذكور وعدم انتظام جيمي عند الإناث، لذلك يجب أن لا يعطى بجرعات عالية في الاستعمال المزمن. يستعمل السبيرونولاك톤 بشكل أكثر فعالية في الحالات الودمية الخفيفة حيث يعطى لبضعة أيام في كل مرة. يمكن أن يستعمل السبيرونولاك톤 بشكل مزمن بجرعات منخفضة وتأثيرات جانبية أقل. قد يحدث فرط بوتاسيوم الدم، غثيان، نوما، وتداخل عقلي.

B. تريامتين وأميلورايد

يُحضّر Triamterene و Amiloride القسويات النافذة Na^+ مما يسبب نقص تبادل Na^+ / K^+ وبالرغم من امتلاكهما فعلاً مدراً حافظاً للبيوتاسيوم مثل السبيرونولاك톤، فإن قدرتهما على حصر موضع تبادل Na^+ / K^+ في الأنابيب الجامعة لا تعتمد على وجود الأندوستيرون. لذلك فهما يمتلكان فعالية مدرة للبول حتى عند المصابين بداء أديسون. وعلى نحو شبه بالسبيرونولاك톤 فإنهما ليسا من المدرات الناجعة جداً، كثيراً ما يستعمل كل من التريامتين والأميلورايد بالمشاركة مع مدرات أخرى. عادة من أجل خصائصهما الحافظة للبيوتاسيوم. فعلى سبيل المثال، وعلى نحو شبه بالأندوستيرون، يمنع هذان المدران فقدان البيوتاسيوم، الذي يحدث بإنشادات والفوروزيميد. من التأثيرات الجانبية للتريامتين منغض عضلي في الساق، واحتمال ازدياد تروحين البولة الدموية بالإضافة إلى احتباس حمض البول و K^+ .

VII. مثبطات كربونيك أنهيدراز

يثبط الأسييتازولاميد إنزيم كربونيك أنهيدراز في خلايا الظهارة الأنبوية القريبة، تستعمل مثبطات الأنهيدرازكربونيك غالباً من أجل أفعالها الفارماكولوجية الأخرى وليس من أجل تأثيرها المدر للبول لأنها أقل نجاعة من المدرات الثيازيدية والعروية.

A. أسييتازولاميد Acetazolamide

1. آلية الفعل، يثبط الأسييتازولاميد إنزيم كربونيك أنهيدراز المتوضع داخل الخلية (في الهيولى) وفي الغشاء الغلي لظهارة الأنبوب القريب (الشكل 9-22). (لاحظ: يحفز الكربونيك أنهيدراز تفاعل H_2O و CO_2 فيشكل H_2CO_3 الذي يتشرد لتقانياً إلى H^+ و HCO_3^- (بيكربونات). تؤدي نقص القدرة على تبادل Na^+ مع H^+ بوجود أسييتازولاميد إلى إمداد بولسي خفيف، بالإضافة لذلك يحتبس HCO_3^- في اللعنة مع ارتفاع هام في pH البول، تسبب خسارة HCO_3^- حمضاً استقلابياً زائد الكلور وتنتص التفاعلية المدر بعد عدة أيام من المعالجة. يلخص الشكل 10-22 التأثيرات في تركيب كهارل البول المحرصة بالأسييتازولاميد. يزداد إخراج الفوسفات بآلية غير معروفة.

2. الاستعمالات العلاجية

a. استعمال الأسييتازولاميد لمعالجة الزرق هو الاستطباب الأكثر شيوعاً، حيث يعمل على إنقاص ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية، كما ينقص إنتاج



الشكل 10.22

التغيرات النسيجية في تركيب البول المحرض بالاسيتازولاميد



الشكل 11.22

ملخص للتغيرات النسبية في تركيب البول المحرصة بالأدوية المدرة للبول.

الخلط المائي ربما يحصر الكربونيك أنهيدراز في الجسم الهديي للعين، إنه مفيد في المعالجة المزمنة للزرق، ولكن يجب عدم استعماله في النوب الحادة؛ حيث يفضل اليلوكازين في النوب الحادة بسبب فعله القوي. تمتاز مثبطات الكربونيك أنهيدراز الموضعية مثل Brinzolamide و Dorzolamide بكونها لا تسبب تأثيرات جهازية.

داء الجبال يستعمل الأسيتازولاميد نحو درجة أقل شيوعاً للوقاية من داء الجبال الحاد عند الأشخاص الأصحاء والتضيقين فيزيائياً عندما يصعدون بسرعة لارتفاع أعلى من 10,000 قدم. يعمل الأسيتازولاميد ليلاً لمدة خمسة أيام قبل الصعود للوقاية من الضفوف والذلة التنفسية والدوخة والغثيان بالإضافة إلى الوذمة الدماغية والرتوية التي تميز هذه المظلمة.

3. الحرائك الدوائية: يعمل الأسيتازولاميد مرة واحدة إلى أربع مرات يومياً، ويفرز عبر الأنبوب القريب.

4. التأثيرات الضائرة: قد يحدث حماض استقلابي (خفيف)، ونقاد البوتاسيوم، ونعاس، وفشل، وقد تتشكل حصاة كلوية. يجب اجتناب هذا الدواء عند المصابين بشلل الكبد لأنه قد يؤدي إلى نقص إفراج الأمونيا: NH_3 .

VIII. المدرات التناضحية (الحلولية) Osmotic Diuretics

ترشح عدد من المواد الكيميائية البسيطة المحبة للماء عبر الكبيبة الكلوية، مثل المانيتول Mannitol واليوريا Urea، مما ينتج عنه درجة من الإدرار البولي. يحدث ذلك بسبب قدرة هذه المواد على حمل الماء معها إلى السائل الأنوبي. إذا كان عود امتصاص هذه المادة التي رشححت كيباً ضئيلاً أو معدوماً، عندها تسبب هذه المادة المرتشحة زيادة في إنتاج البول. وقد تفرح كمية قليلة من الملح فقط، وبما أن المدرات التناضحية تستعمل لتزيد إفراج الماء دون الصوديوم لذلك فهي غير مفيدة في معالجة الحالات التي يحدث فيها احتباس للصوديوم. تستعمل هذه المواد للمحافظة على جريان البول بعد تناول حاد لمادة سمية قادرة على إحداث قصور كلوي حاد. المدرات التناضحية هي علاج رئيسي عند المرضى المصابين بزيادة الضغط داخل القحف أو القصور الكلوي الحاد الناجم عن الصدمة، أو الانسداد الدوائي، أو الرضخ (الرض). إن المحافظة على جريان البول تحفظ وظيفة الكلى على المدى البعيد وقد تنقذ المريض من النحال. (لاحظ: المانيتول لا ينقص عند إعطائه فمويًا، ويجب إعطاؤه وريديًا.) تتضمن التأثيرات الضائرة زيادة الماء في السائل خارج الخلوي، والتجفاف، بالإضافة إلى فرط أو نقص صوديوم الدم. تحدث زيادة الماء في السائل خارج الخلوي بسبب أن وجود المانيتول في السائل خارج الخلوي يستخلص الماء من الخلايا وينتج نقص صوديوم الدم إلى أن يحدث الإدرار. ومن جهة أخرى يحدث التجفاف إذا لم يعوض الماء بدرجة كافية.

يلخص الشكل 11-22 التغيرات النسبية في تركيب البول المحرصة بالأدوية المدرة للبول.

أسئلة للدراسة

أختر الجواب الأفضل

1.22 مريضة مسنة لديها قصبة مرض القلب، وتعالى من صعوبة في التنفس، أحضرت إلى غرفة الإسعاف، وأظهر الفحص السريري أن لديها وذمة رئوية. أي من العلاجات التالية يعد مستطباً لديها؟

- A. Spironolactone
- B. Furosemide
- C. Acetazolamide
- D. Chlorothalidone
- E. Hydrochlorothiazide

2.22 يخطط مجموعة من طلاب الكلية للقيام برحلة لتسلك الجبال في الأندلس. أي من الأدوية التالية ملائم لوقاية هؤلاء الطلاب من داء الجبال؟

- A. مدر يولي ثيازيدي.
- B. مضاد كولين.
- C. مثبط كربونيك أنهيدراز.
- D. مدر يولي عرووي.
- E. حاصر بيتا.

3.22 مريض كحولي تطور لديه تشمع كبدي. أي من الأدوية التالية يمكن وصفها له من أجل السيطرة على العين والوذمة؟

- A. Hydrochlorothiazide
- B. Acetazolamide
- C. Spironolactone
- D. Furosemide
- E. Chlorthalidone

4.22 مريض عمره 55 عاماً، لديه حصيات في الكلية، وقد وضع على مدر يولي لإنقاص إخراج الكالسيوم. ولكن بعد بضعة أسابيع تطورت لديه نوبة تفرس، أي من المدرات التالية قد تناول؟

- A. Furosemide
- B. Hydrochlorothiazide
- C. Spironolactone
- D. Furosemide

الجواب «B». هذه حالة مهددة للحياة من النقص الحاد في الإنفاص تراكم السائل في الرئتين وبالتالي يحسن الأكسجة والوظيفة القلبية. مدرات العروة هي الأكثر فعالية في نزح الأحمال الكبيرة للسوائل من الجسم وهي المعالجة المفضلة في هذه الحالة. يعمل الفثوزوزيماء وريداً عادةً اختيارات الأخرى غير ملائمة.

الجواب «C». يستعمل الأسيتازولاميد وغالباً لعدة أيام قبل صعود جبل بارتفاعه 10.000 قدم. ففي هذه المعالجة من المشاكل الدماغية والربوية المرافقة لهذه المتلازمة بالإضافة للصعوبات الأخرى مثل الغثيان.

الجواب «C». السبيرونولاكتون فعال جداً في معالجة الوذمة الكبدية. جفاف المرضى كثيراً مما يفقدون المعدل المدرات العروة. على الرغم من أن مشاركة المدر العرووي مع السبيرونولاكتون قد تكون مفيدة، الأدوية الأخرى لا تستطب في هذه الحالة.

الجواب «B». الهيدروكلوروثيازيد فعال في زيادة غدد احتصاص الكالسيوم فينقص من كميته المفرطة وينقص تشكل الحصيات الكلوية الحادة على فوسفات الكالسيوم أو أوكالات الكالسيوم. ولكن الهيدروكلوروثيازيد يمكنه أن يبطئ أيضاً إخراج حصص البول مسبباً تراكمه وحدوث نوبة تفرس. عند بعض الأشخاص، الفثوزوزيماء يزيد إخراج الكالسيوم، بينما لا تمتلك المدرات المحافظة للهيمايوسيم والسبيرونولاكتون والتريامتين هذا التأثير.

الجواب - C: نقص بوتاسيوم الدم هو تأثير ضار شائع للتيازيدات، ويسبب التعب والنعاس. يتم تصحيح هذه المشكلة بإعطاء كلوريد البوتاسيوم أو تناول أطعمة تحتوي على نسبة عالية من البوتاسيوم بدلاً من ذلك. يمكن إضافة جدر حافظ للبوتاسيوم مثل السيبرونولاكتون. باستعمال المدرات التنازلية يرتفع الكالسيوم وحمض البول والغلوكوز. فقدان الصوديوم % ينسب للضعف لدى المريض.

5.22 امرأة عمرها 75 عاماً مصابة بارتفاع الضغط، عولجت بتيازيد. استجاب ضغط الدم لديها وأصبح 78/120 ملم زئبقى. بعد عدة أشهر من المعالجة اشكت من تعب وضعف، يشير تحليل الدم إلى انخفاض أي من القيم التالية؟

.Calcium A

.Uric acid B

.Potassium C

.Sodium D

.Glucose E

الجواب - E: يعمل السيبرونولاكتون على الأيونات الجامع فيشجع إعادة امتصاص الصوديوم وإخراج البوتاسيوم. من الأهمية العائدة أن يرتفع مستوى البوتاسيوم عند المريض الذي يتناول أيًا من المدرات الحافظة للبوتاسيوم. يتم إيقاف مستحضرات البوتاسيوم الخارجية عادة عند بدء المعالجة بالدر الحافظة للبوتاسيوم إن السيبرونولاكتون هو محاذ استقلاب عند وجود فرط بوتاسيوم الدم. الأدوية الأخرى تعزز إخراج البوتاسيوم

6.22 أي من الأدوية التالية هو مضاد استقلاب عند مريض مصاب بفرط بوتاسيوم الدم؟

.Acetazolamide A

.Chlorothiazide B

.Ethacrynic acid C

.Chlorthalidone D

.Spironolactone E

الجواب - B: مرجح ارتفاع الضغط الأورفاة الأمريكيون يستجيبون بشكل سيئ على enalapril و atenolol و valsartan. يعتبر هيدروكلوروثيازيد الخط الأول عموماً. ولكن بسبب وجود قصة نقص بوتاسيوم الدم وتقرص لسان السيبرونولاكتون هو الدواء المختار. كما أن التأثيرات الهرمونية المؤثرة للسيبرونولاكتون قد تكون مضرة عند الرجال ولكن ليس عند النساء.

7.22 أي مما يلي يجب أن يكون الخيار العلاجي الأولي لتدبير ارتفاع الضغط عند امرأة إفريقية-أمريكية لديها قصة تقرص ونقص بوتاسيوم شديد؟

.Hydrochlorothiazide A

.Spironolactone B

.Valsartan C

.Atenolol D

.Enalapril E

23

النخامي والدرق Pituitary and Thyroid

١. نظرة عامة

الجهاز الصماوي العصبي يخضع للضبط من قبل النخامي والوطاء، وهو ينسق وظائف الجسم من خلال نقل الرسائل بين الخلايا والأنسجة، ويختلف عن الجهاز العصبي الذي يتواصل موضعياً عبر دغضات كهربية ونواقل عصبية موجهة من عصبونات إلى عصبونات أخرى وأعضاء مستهدفة محددة كالغضلات والغدد. تحدث الدغضات العصبية عموماً خلال أمثال المثلي ثانية. أما الجهاز الصماوي فيحرر الهرمونات إلى الدم التي يجمل هذه المراسيل الكيميائية إلى الخلايا المستهدفة في أنحاء الجسم، تمتلك الهرمونات مجال استجابة أوسع بكثير مما تملكه الدغضات العصبية، حيث تتطلب الاستجابة وقتاً من ثوانٍ إلى أيام، أو أطول، وقد تدوم الاستجابة أسابيع إلى أشهر. إن بين الجهازين المنظمين علاقة متبادلة وثيقة. فعلى سبيل المثال ينتج إطلاق الهرمونات في العديد من الحالات أو يتثبط من قبل الجهاز العصبي، كما يمكن لبعض الهرمونات أن تثبط أو تثير الدغضات العصبية. تلقي الفصول 24 إلى 26 الضوء على الأدوية المؤثرة في اصطناع و/أو إفراز هرمونات محددة وأفعالها. أما هذا الفصل فيعرض الدور المركزي للوطاء والنخامي في تنظيم وظائف الجسم (الشكل 23-1)، ويناقش الأدوية المؤثرة في اصطناع و/أو إفراز الهرمون الدرقي.

١أ. هرمونات الوطاء والنخامي الأمامية

إن جميع الهرمونات المفرزة من قبل الوطاء والنخامي هي هرمونات ببتيدية أو بروتينية ذات وزن جزيئي منخفض تعمل من خلال ارتباطها بمستقبلات نوعية على الأنسجة المستهدفة. يتم تنظيم هرمونات النخامي الأمامية بواسطة نبثيدات عصبية تدعى العوامل أو الهرمونات المحررة (المطلقة) أو Releasing أو المثبطة Inhibiting، يتم إنتاج هذه المواد في أجسام الخلايا الوطائية، وتصل إلى الخلايا النخامية عبر الجلة البابية النخامية (الشكل 23-2). ينتج عن تداخل الهرمونات المطلقة مع مستقبلاتها تفعيل المؤثرات التي تعزز تصنيع الملائع البروتينية التي تتحول بعد الترجمة إلى الهرمونات التي تحرر إلى الدوران. [إخلاء للنخامي الخلفية، فإن هرمونات النخامي الأمامية لا تخزن في حبيبات قبل إطلاقها،] يقوم كل هرمون وطيائي بالتحكم بإطلاق هرمون

هرمونات الوطاء والنخامي الأمامية

- Chorionic gonadotropin
- Carotidotropin
- Corticotropin
- Endorphin
- Gonadotropin
- Growth hormone
- Hypophysin
- Lactotropin
- Melanotropin
- Prolactin
- Thyrotropin
- Uterotrophin

هرمونات النخامي الخلفية

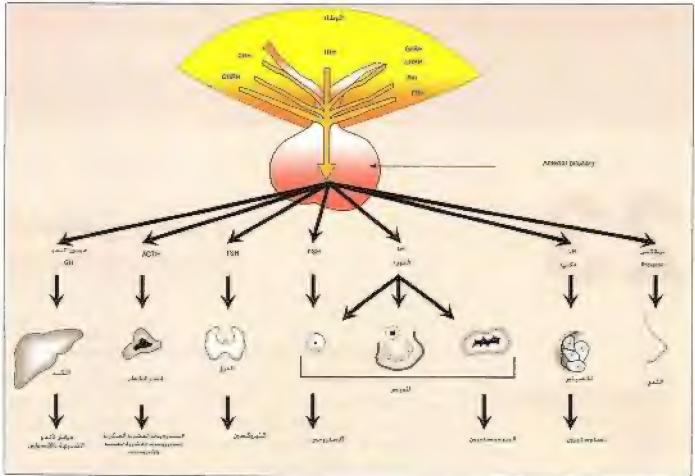
- Oxytocin
- Arginine vasopressin (ADH)

الأدوية المؤثرة في الدرق

- Iodine
- Levothyroxine
- Methimazole
- Propylthiouracil
- Thyroxine
- Triiodothyronine

الشكل 23.1

بعض الهرمونات والأدوية المؤثرة في الوطاء والنخامي والدرق.



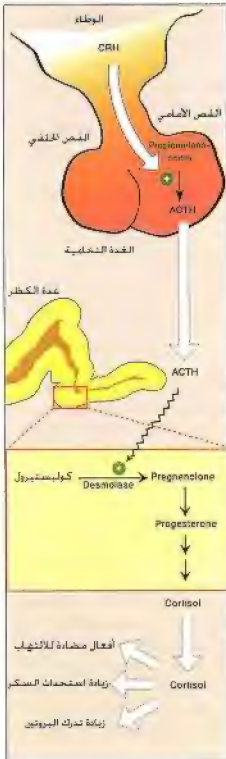
الشكل 2.23

الهرمونات الوطائية المطلقَة وأفعال هرمونات النخامي الأمامية. GHRH: الهرمون المطلق لهرمون النمو. TRH: الهرمون المطلق للموجهة الدرقية. CRH: الهرمون المطلق للموجهة القشرية. GnRH: الهرمون المطلق لموجهة الغدة التناسلية (الهرمون المطلق للهرمون الملون). PIH: الهرمون المنبسط للمرولاكتين (دوبامين). PRH: الهرمون المطلق للميرولاكتين. ACTH: الهرمون المنبسط لقشر الكظر. TSH: الهرمون المنبسط للدرق. FSH: الهرمون المنبسط للجريب. LH: الهرمون الملون.

معدد من النخامي الأمامية. تستعمل الهرمونات الوطائية المحرّرة بشكل رئيسي لغايات تشخيصية (لتشخيص قصور النخامي). [لاحظ أن الوطاء يصنّع ثلاثيّ بروتينيّة هرموني الفازوبرسين والأكسيتوسين اللذين يُفَلّان إلى النخامي الخلفية حيث يخزنان إلى أن يتم تحريرهما]. على الرغم من أن عدداً من المستحضرات الهرمونية النخامية تستعمل حالياً لمعالجة أحوال هرمونية محددة (كنا في الأمثلة القادمة) فإن غالبية هذه الأدوية ذات تطبيقات علاجية محدودة. تعطي هرمونات النخامي الأمامية أو الخلفية إما حقناً عضلياً (IM) أو تحت الجلد (SC) أو داخل الأنف (إنزاداً)، ولكنها لا تعطي فمرياً لأنها ذات طبيعة ببتيدية تجعلها تتخرب بالإنزيمات الحالة للبروتين الموجودة في السبيل الهضمي.

A. الهرمون الموجه لقشر الكظر (Corticotropin)

الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر CRH مسؤول عن تصنيع وإطلاق الببتيد Proopiomelanocortin من الوطاء (الشكل 2-23)، وإن الهرمون الموجه لقشر الكظر



الشكل 3.23

إفراز وأفعال الموجهة القشرية ACTH.
CRH = الهرمون المطلق للموجهة القشرية.

(ACTH) هو ناسخ للمعالجة ما بعد الترجمة لمطبعة عديد الببتيد هذا. [لاحظ أن CRH يستعمل تشخيصياً للتمييز بين متلازمة كوشينغ وبين الخلايا المنتجة المفتحة لـ ACTH]. تشمل الفواقع الأخرى لـ Proopiomelanocortin كلاً من الهرمون المنبه للخلية الميلانية عاماً، والبروتين الشحمي بيتا الذي هو طليعة الإندورفينات. في الحالة الطبيعية يتحرر ACTH من النخامي على دفعات وينظم يومي، حيث يكون بأعلى تركيز له حوالي السادسة صباحاً، وبأدنى تركيز في المساء. يتبع الكرب stress إفرازه، بينما يثبط الكورتيزول إطلاقه بالتغذية الراجعة السلبية.

1. **آلية الفعل:** إن العضو المستهدف لـ ACTH هو قشر الكظر حيث يرتبط هناك بمستقبلات نوعية على سطح الخلايا. المستقبلات المشغولة تنفّذ عمليات مقترنة بالبروتينين G فتزيد من الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) الذي يثبه بدوره الخطوة المحددة للسرعة rate-limiting step في سبيل تصنيع الستيروئيد القشري الكشري (من الكوليستيرول إلى Pregnenolone). ينتهي هذا السبيل بتصنيع وتحرير الستيرويدات القشرية الكظرية والأندروجينات الكظرية (الشكل 3-23).

2. **الاستعمالات العلاجية:** إن توافر الستيرويدات القشرية الكظرية الصناعية ذات الخصائص النوعية قد حدد من استعمال موجهة قشر الكظر كأداة تشخيصية للتمييز بين قصور الكظر اليديشي (داء أديسون، المترافق بضمور الكظر) والقصور الكشري الثانوي (الناتج عن قصور إفراز ACTH من النخامي). إن المستحضرات العلاجية من موجهة قشر الكظر Corticotropin هي إما خلاصات من النخامات الأمامية للحيوانات الأليفة أو تكون على شكل AGH بشري صناعي يدعى Cosyntropin الذي يتألف من الـ 24 حمضاً أمينياً ذات النهايات الأمينية، وهو مفضل في تشخيص قصور الكظر. يستعمل ACTH في معالجة التشنج الحلقي (متلازمة West).

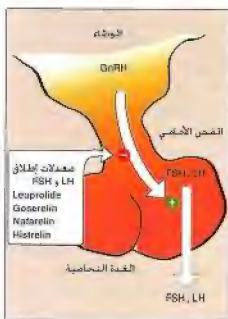
3. **التأثيرات الضائرة:** إن الانسمات مشابهة للانسمات بالستيرويدات القشرية السكرية. قد تتشكل أضداد ضد ACTH (المشتق من مصادر حيوانية).

B. هرمون النمو Somatotropin

هو عديد ببتيد ضخيم يتحرر من النخامي الأمامية استجابة لهرمون المطلق لهرمون النمو (GRH) الذي ينتجه الوطاء (الشكل 2-23). يتم تثبيط إفراز هرمون النمو بواسطة هرمون نخامي آخر هو سوماتوستاتين Somatostatin (انظر أدناه). يطلق هرمون النمو على شكل دفعات، ويبلغ أعلى مستواه خلال النوم. مع تقدم السن ينقص إفراز هرمون النمو الذي يصاحبه نقص في كتلة العضلات النخيلية. يتم اصطناع هرمون النمو البشري بكتفية DNA المؤسب. أما هرمون النمو من المصادر الحيوانية فهو غير فعال عند الإنسان. يؤثر السوماتوتروبين في العديد من العمليات الكيميائية الحيوية: مثلاً، يعزز تنبيه عمليات تصنيع البروتين. وتكاثر الخلايا، والنمو العظمي. إن زيادة تشكيل هيدروكسي بروتين من البرولين الذي يعزز تصنيع الغضروف.

1. **آلية الفصل:** العديد من التأثيرات الفيزيولوجية لهرمون النمو تحدث مباشرة على أهدافه، ولكن بعض تأثيراته تحدث بتوسط سوماتوميدينات Somatomedins وهي عوامل نمو I و II شبيهة بالأنسولين (IGF-1 و IGF-2). [لاحظ أنه في ضخامة النهايات تكون مستويات IGF-1 عالية تعكس ارتفاع مستوى هرمون النمو].

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل السوماتوتروبين في معالجة عوز هرمون النمو عند الأطفال. من المهم تحديد ما إذا كان عوز هرمون النمو ناتجاً فعلاً عن قصور النخامي، حيث تعد عوامل أخرى، كالعالة الدرقية الطبيعية، أساسية من أجل نجاح المعالجة بالسوماتوتروبين. [لاحظ: بعد دراسة نشرت عام 1990 وأشارت إلى أن إعطاء هرمون النمو للرجال فوق عمر الستين ولدة ستة أشهر قد زادت من كتلة الجسم النحيلة والكتافة العظمية وسماكة الجلد وأنقصت كتلة النسيج الدهني، حينها بدأ الكثيرون بتسمية هرمون النمو بالهرمون المضاد للشيوخوخة. فقد أدى ذلك لإساءة استعماله عند بعض الرياضيين الذين يتطلعون لتعزيز أدائهم. ولكن هرمون النمو لا يوصف لهذه الغاية، وبعض الذين تناولوه أصيبوا بمرض السكري.] إن دواء مكافئاً من الناحية العلاجية هو Somatrem يحتوي على ثمانية انتهايات من الميثيونيل Methionyl غير موجودة في السوماتوتروبين. وعلى الرغم من أن الأعمار النصفية لهذه الأدوية قصيرة (حوالي 25 دقيقة) فإنها تحرض الكبد على إطلاق IGF-I (الذي سُمي سابقاً بالسوماتوميدين C) المسؤول عن أفعال لاحقة شبيهة بأفعال هرمون النمو. يجب عدم استعمال Somatrem و Somatotropin عند الأشخاص ذوي المشاش العظمي المقلق أو المصابين بضخامة الكتلة داخل الخلف.



الشكل 4.23

إفراز الهرمون المنبه للجريب (FSH) والهرمون الملوتن (LH).

GnRH - الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية.

C. الهرمون المثبط لهرمون النمو (السوماتوستاتين Somatostatin)

يرتبط السوماتوستاتين مع مستقبلات متميزة في النخاس وهي SSTR2 و SSTR5 والتي تنبثق لإطلاق هرمون النمو والهرمون المنبه للدرق. وقد تم عزله في الأصل من البطانة، وهو عديد بيتيد صغير، يوجد أيضاً في العصبونات عبر الجسم بالإضافة إلى الأمعاء والبنكرياس. له إذا العديد من الأفعال، فمثلاً، هو ليس فقط مثبطاً لإطلاق هرمون النمو، بل يثبط أيضاً إطلاق الإنسولين والغلوكاغون والغاسترين. Octreotide هو مشابه تصنيفي ثنائي الببتيد للسوماتوستاتين، وعمره النصفية أطول منه، ويتوافر أيضاً منه مركب مدخري Depot، كلا الشكلان يثبطان هرمون النمو و IGF-I لمدة 12 ساعة وستة أسابيع على التوالي. وقد استعمل في معالجة ضخامة النهايات Acromegaly الناتجة عن الأورام المفرزة للهرمون وفي الإسهال الإفرازي المرافق للأورام المنتجة للببتيد المعوي الفعال على الأوعية (VIPomas). من التأثيرات الضائرة للأوكتروتريد تضيق البطن، غثيان، وإسهال دهني، إنه يسبب تأخر إفراغ المثانة، وبالإستعمال المديد قد تتشكل حصيات مزارية كولستيرولية لا عروضية. [لاحظ: إن مشابهاً للهرمون النمو ذا بوليميرات ملتصقة من بولي إيثيلين غليكول، ويدعى Pegvisomant، يستعمل في معالجة ضخامة النهايات الغدة على التداخلات الجراحية والتشعاعية والدوائية، ويعمل كعكاس على أحد مستقبلات هرمون النمو وينتج عنه تعديل طبيعي لمستويات IGF-I.]

D. الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) / الهرمون المطلق للهرمون الملوتن (LHRH)

يدعى الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية أيضاً بالغونادوتروبين Gonadorelin، وهو مؤلف من عشرة بيتيدات وينتجه البطانة. إن الإفراز التنبضي Pulsatile GnRH يعد ضرورياً لإطلاق الهرمون المنبه للجريب (FSH) والهرمون الملوتن (LH) من النخامي. بينما يثبط إعطائه المستحضر إطلاقاً موجهة الغدد التناسلية. يستعمل GnRH لتنبية الإنتاج الهرموني من الغدة التناسلية في قصور الغدة التناسلية. تعمل العديد من المشابهات الصناعية مثل Leuprolide و Goserelin و Nafarelin و Histrelin

كمشابهات عند مستقبلات GnRH (الشكل 5.23)، وهي فعالة في تثبيط إنتاج هرمون الغدد التناسلية وبالتالي فهي فعالة في معالجة سرطان البروستات، وانتاج بطانة الرحم، والبلوغ المبكر. تتضمن التأثيرات الضائرة للفونادوريلين قرحات الحساسية، التهاب الجلد، والصداع. ربما تسبب المشابهات عند النساء تبيهاً حاداً وتقرحات ونقص الشيق واكتئاباً وكيسات مبيضية. يمنع استعمال هذه الأدوية عند الحامل والمرضع. أما عند الرجال فتسبب ارتفاعاً في التستوستيرون والذي يؤدي إلى ألم عظمي؛ كما قد يحدث هبات ساخنة، وذمة، شدي، ونقص الشيق.

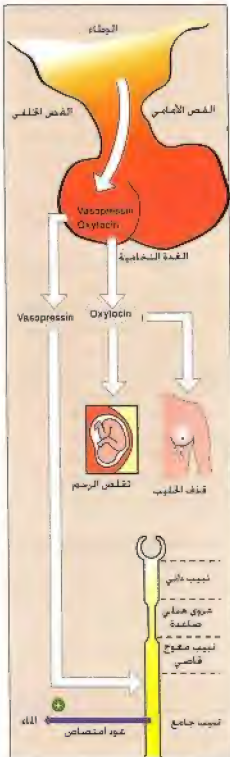
E. **موجهات الغدد التناسلية Gonadotropins، الموجهة التناسلية الإيائية البشرية (hMG)، الهرمون المنبه للجريب (FSH)، الموجهة المشيمائية البشرية (hCG)** موجهات الغدد التناسلية (الفونادوتروبيات) هي بروتينات سكرية تنتجها النخامي الأمامية، وتقوم بتنظيم الهرمونات الستيرويدية التناسلية. لها استعمال في معالجة المقع عند الرجال والنساء، تستحصل الميوتروبيات Menotropins (موجهة الغدد التناسلية الإيائية البشرية hMG) من بول النساء في سن الإياس ويحتوي على FSH و LH. أما hCG (الهرمون المشيمائي البشري) فهو مقلد LH ويشبهه بنوياً، ويخرج أيضاً في البول، يوزع ليترتوي Urofollitropin هو FSH يستحصل عليه من النساء في سن الإياس وهو خال من LH. فوليتروبي بيتا Folletropin beta هو FSH بشري تم تصنيعه بتقنية DNA المؤشب، تعطي جميع هذه الهرمونات حقناً عضلياً، إن حقن hMG و FSH على مدى 6 إلى 12 يوماً يسبب نمو الحراب المبيضي ونضجه، ويحفن نال hCG تحدث الإباضة. أما عند الرجال الذين يعوزون موجهات الغدد التناسلية، فإن المعالجة hCG تسبب نضجاً جنسياً خارجياً، وبالحقن اللاحق ل hMG تكون التحفلات. تتضمن التأثيرات الضائرة ضخامة المبيض وربما نقص حجم الدم، أما تعدد الولادات فليست نادرة، وقد يحدث التثدي عند الرجال.

F. البرولاكتين Prolactin

هو هرمون بيتيدي يشبه في بنيته هرمون النمو، ويفرز أيضاً من النخامي الأمامية، ويثبط إفرازه بالدوبامين الذي يعمل على مستقبل D₂. وظيفته الرئيسية هي تثبيع إفراز الحليب، كما ينقص الرغبة الجنسية والوظيفة الإنجابية. يدخل الهرمون الخلوية فيفعل التيروزين كيناز الذي يعزز فسفرة التيروزين والتفعيل الموزني، لا يوجد مستحضر متوافر لعلاج حالات نقص برولاكتين الدم. أما فرط برولاكتين الدم الذي يترافق مع ثر الحليب وقصور الغدد التناسلية فيعالج عادة بمعدلات مستقبل D₂ مثل البروموكريبتين Bromocriptine و Cabergoline. كما يستعمل كلا الدواءين في معالجة الأورام الغدية الصغيرة والكبيرة الخلاقية. وهما لا يؤثران فقط على مستقبل D₂ لتثبيط إفراز البرولاكتين ولكنهما أيضاً يسببان ازدياداً في دوبامين الوطاء، وذلك بإنخفاض تقويضه. تتضمن تأثيراتهما الضائرة: الغثيان، الصداع، وأحياناً مشاكل نفسانية.

III. هرمونات النخامي الخلفية

خلافاً لهرمونات القص الأمامي للنخامي، فإن هرمونات النخامي الخلفي، الفازوبريسين والأوكسيتوسين، لا تخضع لتنظيم من قبل هرمونات مطلقة، وإنما يتم تصنيعها في الوطاء وتنقل إلى النخامي الخلفية ثم تطلق استجابة لإشارات فيزيولوجية محددة مثل ارتفاع أوسمولية البلازما أو الولادة. إنها هرمونات غير بيتيدية ذات بنية حلطية



الشكل 5.23

أفعال الأوكسيتوسين والفازوبريسين.

بسبب جسر شائي الكبريت، إن إرجاع شائي الكبريت يعطل هذه الهرمونات. كما أن الإنزيمات الحاملة للبروتين يمكن أن تتطهرها، وبذلك فإنها تطلق حقناً خلوياً. يمتلك كل من الهرموتين عمراً نصفياً قصيراً جداً. الشكل 5/23 يلخص أفعالها.

A. أوكسيتوسين Oxytocin

يستخلص الأوكسيتوسين أصلاً من النخامات الخلفية للحيوانات، ولكنه الآن يتم تصنيعه كيميائياً. ينحصر استعماله فقط في التوليد لتسهيل تقلص الرحم لتحريض أو تقوية المخاض أو لتعزيز قذف الحليب من الثدي. [لاحظ: تزداد حساسية الرحم للأوكسيتوسين مع تقدم عمر الحمل حيث يكون تحت سيطرة الإستروجين.] لتحريض المخاض يعطى الدواء وريدياً، ولكن عندما يستعمل لتحريض إفراز الحليب فإنه يعطى أذاً أنثياً. ينسب الأوكسيتوسين قذف الحليب بتقليصه للخلايا الظهارية العضلية حول غدد الثدي، وعلى الرغم من أن السمية غير شائعة عندما يعطى الدواء على نحو ملائم، فقد ذكرت التقارير حدوث نوب ارتفاع الضغط، وتضيق الرحم، واحتباس الماء، وموت الجنين. أما فعاليته المضادة للإدرار والرافعة للضغط فهي أقل بكثير من الفازوبريسين. [لاحظ: يمنع استعمال الأوكسيتوسين في حال المجنّات المعيبة، والكرب الجنيني، والولادات المتأخرة.]

B. فازوبريسين Vasopressin

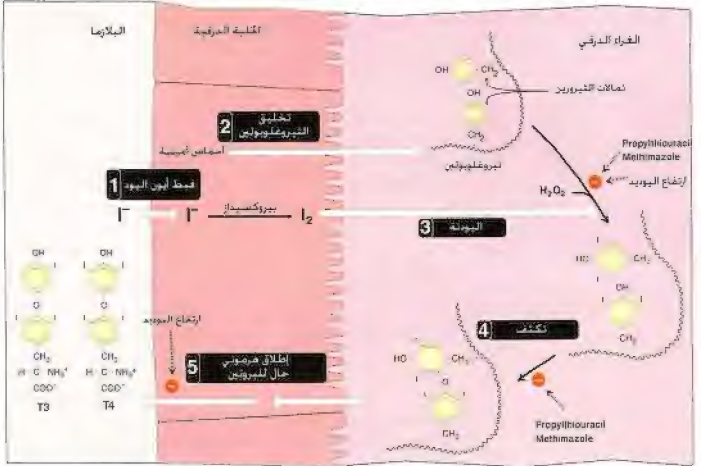
الفازوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار) يشبه الأوكسيتوسين بنيوياً، لقد حل الهرمون غير الببتيدي الذي يتم تصنيعه كيميائياً محل الهرمون المستخلص من النخامات الخلفية الحيوانية. يمتلك الفازوبريسين تأثيرات مضادة للإدرار وأخرى مقبضة للأوعية (الشكل 5/23). يرتبط الفازوبريسين في الكلية بمستقبلات V_1 فيزيد تقوية الماء وارتشافه في الأنابيب الجامعة، ولذلك فهو يستعمل على نحو رئيسي في علاج البوال المتفح. كما تستعمل أيضاً في السيطرة على النزف من دوالي المري أو النزوح الكولونية. التأثيرات الأخرى للفازوبريسين تتواسطها مستقبلات V_2 المتواجدة في الكبد والعضلات الملساء الوعائية (حيث تسبب التقيض الوعائي) وأنسجة أخرى. وكما هو متوقع، تتضمن التأثيرات السمية الرئيسية الانسداد المائي وتقص صوديوم الدم. يمكن أن يحدث صداع، وتقيض قضيبي، وجفّة، يجب توخي الحذر عند استعماله عند المرضى المصابين بالداء الإكليلي والصرع والربو.

C. ديسموبريسين Desmopressin

بسبب التأثيرات الرافعة للضغط للفازوبريسين فقد تم تعديله إلى ديسموبريسين (1-8-ديسمافينو-8-d-أرجينين فازوبريسين) الذي يمتلك فعالية صغرى على مستقبلات V_1 مما يجعله خالياً بشكل كبير من التأثيرات الرافعة للضغط، بفضل هذا المشابه حالياً في معالجة البوال المتفح والتبول الليلي، وهو ذو فعل أطول من الفازوبريسين. يعطى الديسموبريسين داخل الأنف، ولكنه قد يسبب تخريشاً موضعيًا.

IV. الهرمونات الدرقية Thyroid Hormones

تُسهّل الغدة الدرقية النمو والتخضع الطبيعي وذلك بمحافظتها على مستوى من الاستقلاب في الأنسجة بحيث يكون مثالياً من أجل وظيفتها المليحية. الهرمونات الدرقية الثريسينان هما ثلاثي يودوثروينين (T3: الشكل الأكثر فعالية) والثيروكسين (T4). على الرغم من أن الغدة الدرقية ليست أساسية للحياة، فإن عدم كفاية إفراز



الشكل 6.23

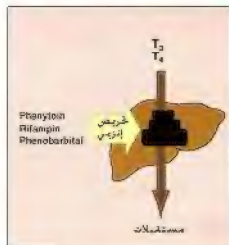
التصنيع الحيوي للهرمونات الدرقية.

الهرمون الدرقي (قصور الدرق) يسبب بطء القلب ونقص المقاومة للبرد ويطء الفعالية العقلية والفيزيائية (قد يسبب هذا عند الأطفال تأخرًا عقليًا وقترامة). وفي حال فرط الهرمونات الدرقية (فرط الدرقية) فقد يحدث تسرع قلبي، واضطراب النظم القلبي، ونقص وزن، وعصبية، ورجفان، وازدياد إنتاج القلب. تنتز الغدة الدرقية أيضًا هرمون الكالسيتونين - هرمون خافض لكالسيوم الدم.]

A. تصنيع وإفراز الهرمون الدرقي

تتألف الغدة الدرقية من جريبات متعددة، ويتكون كل جريب من طبقة مفردة من الخلايا الظهارية التي تحيط بعملة منفصلة بالفراء (ثيروغلوبولين Tg) الذي يعد الشكل المختزن من الهرمون الدرقي. يظهر الشكل 6-23 ملخصًا عن خطوات تصنيع وإفراز الهرمون الدرقي.

1. **تنظيم التصنيع:** يتم ضبط وظيفة الدرق بواسطة هرمون موجه: الهرمون المنبه للدرق (Thyrotropin, TSH). الثيروتروپين بروتين سكري ذو علاقة بتيوية مع LH و FSH ويتم تركيبه في النخامية الأمامية (الشكل 2-23). إن استحداث TSH يخضع للهرمون الوطائي المحلل للثيروتروپين (TRH). إن فعل TSH يتم بتوسط cAMP فيؤدي إلى تنبيه ضبط اليودييد (I⁻). يتأكسد اليود إلى اليود I₂ بتوسط البيروكسيداز ويتبع ذلك يودنة الثيروزين على الثيروغلوبولين Thyroglobulin. [لاحظ أن وجود أضداد للبيروكسيداز الدرقي تعتبر مشخصة لالتهاب الدرق لهاشيموتو.]



الشكل 7.23

يمكن للتحريض الأجنبي أن يزيد من استقلاب الهرمونات الدرقية. T3 = ثلاثي يودوثيرونين. T4 = تيروكسين.

إن تثبيط اثنين من ثملات الثيروزين ثنائي اليود ينتج عنه T4، بينما تثبيط ثمالة الثيروزين ثنائي اليود مع ثمالة الثيروزين أحادي اليود ينتج عنه T3 الذي يكون لا يزال مرتبطاً بالبروتين. تطلق الهرمونات الدرقية بعد إنشطار حال للبروتين للغلوبولين الدرقي (TBG).

2. **تنظيم الإفراز:** يتم تثبيط إفراز TSH من النخاعي الأمامية بواسطة TRH الوطائي. يحدث تثبيط راجع لـ TRH بالمستويات الدوائية العالية للهرمون الدرقي. لاحظ أيضاً أن الجرعات الدوائية من الدوبامين أو السوماتوستاتين أو السترونيديات القشرية السكرية يمكنها أيضاً أن تثبط إفراز TSH. يرتبط معظم الهرمون (T3 و T4) مع الغلوبولين الرابط للتيروكسين (TBG) في البلازما.

B. آلية الفعل

كل من T3 و T4 يجب أن ينقل من الثيروتينات البلازمية الرابطة للتيروكسين قبل أن يدخل إلى الخلايا إما بالانتشار أو بالنقل الفعال. يتم داخل الخلية نزع اليود من T4 إنزيمياً فيتحول إلى T3 الذي يدخل النواة ويلتصق مع مستقبلات محددة. إن تفعيل هذه المستقبلات يعزز تشكل RNA ومن ثم تصنيع الثيروتين، الذي يكون مسؤولاً عن تأثيرات T4.

C. الحرائك الدوائية

يمتص كل من T3 و T4 بعد الإعطاء الفموي. يمكن للطعام ومستحضرات الكالسيوم ومضادات الحموضة الحاوية على الألومنيوم أن تقلص من امتصاص T4 ولكنها لا تؤثر على T3. يتحول T4 إلى T3 بواسطة أحد إنزيمين نازعين لليود Deiodinases وذلك اعتماداً على التنسج. تستقلب هذه الهرمونات بواسطة جملته P450 الميكروزمي. إن الأدوية المحرسة لإنزيمات P450 مثل Phenytoin, Rifampin و Phenobarbital تسرع استقلاب الهرمونات الدرقية (الشكل 7-23).

D. معالجة قصور الدرقية

ينتج قصور الدرق عادة من تخریب مناعي ذاتي للغدة الدرقية أو لليبروكسينداز، ويشخص بأرتفاع TSH. يُعالج بـ (T4) Levothyroxin الذي يعطى مرة واحدة يومياً بسبب عمره النصف الطويل. يمكن تحقيق الحالة الثابتة في 6-8 أسابيع. ترتبط السمية مباشرة بمستويات T4 وتتناول بالعضوية والغفقتان القلبي وتسرع القلب وعدم تحمل الحرارة وفقدان وزن غير محمل.

E. معالجة فرط الدرقية (الأنسام الدرقي)

تترافق الكميات المفرطة من الهرمونات الدرقية في الدوران مع عدد من الحالات المرضية، تشمل داء غريش، الورم القدي السمي، والجذرة. تكون مستويات TSH الدورانية ناقصة في هذه الحالات. وترمي المعالجة هنا إلى إنقاص تصنيع و/أو إنقاص إطلاق المزيد من الهرمون، ويمكن أن يتم ذلك بإزالة الغدة الدرقية بشكل جزئي أو كلي، أو بتثبيط تصنيع الهرمونات، أو بحصار تحرير الهرمونات من الجزيئات.

1. **إزالة الدرق الكلية أو الجزئية:** يمكن لهذا أن ينتج إما جراحياً أو بالتقريب بواسطة الجزيئات بيتا التي يشعها اليود الفعال شعاعياً (¹³¹I) الذي يتم قبضه انتقائياً من قبل الخلايا الجريبية. يعالج المرضى صغار السن بالنظير (isotope)

بدون معالجة مسبقة بالميثيمازول Methimazole (انظر ما سيأتي)، خلافاً للستيرون. معظم المرضى يصيرون مصابين بتقصير درقي Hypothyroid نتيجة هذه الدواء ويتطلبون معالجة بالليفوثيروكسين.

2. **تشبيط تصنيع الهرمون الدرقي:** تتركز الثيوأميدات والبروبيل ثيوزايسيل (PTU) والميثيمازول في الدرقي، حيث تثبط هذه الأدوية عمليات الأكسدة المطلوبة من أجل يودنة مجموعات الثيروزيل كما تثبط اقتران الثيروزيئات البودية لتشكّل T4 و T3 (الشكل 6-23)، يقوم البروبيل ثيوزايسيل PTU أيضاً بحصر تحول T4 إلى T3، إلاحسب؛ لا تمتلك هذه الأدوية تأثيراً على الغلوولين الدرقي المخزن مسبقاً في الدرقي، لذلك تتأخر التأثيرات السريرية الملحوظة لهذه الأدوية حتى تثبّد مخازن الغلوولين الدرقي TG. تمتص الثيوأميدات جيداً من السبيل الهضمي، ولكن أعمارها النصفية قصيرة. يتطلب العلاج مدة جرعات من PTU يومياً. هذا الميثيمازول فيعطى بجرعة واحدة يومياً نتيجة مدة تأثيره المضاد للدرقي، هذه الأدوية بطيئة التأثير، ولذلك فهي غير فعالة في العاصفة الدرقية (انظر أدناه). قد يحدث التكمس، أما التأثيرات الضائرة النسبية فتشمل نقص المحببات والطفح والوذمة.

3. **العاصفة الدرقية:** إن محضرات بيتا التي لا تملك فعالية محاكية للودي، مثل البروبرانولول، هي فعالة في إنقاص التنبيه الودي الواسع الذي يحدث في قرط الدرقية. إن الإعطاء الوريدي لعلاج فعال في العاصفة الدرقية. العلاج البديل عند المرضى الذين يعانون من قصور قلبي شديد أو ربو قصبي هو إعطاء حاصر قناة الكالسيوم Diltiazem. تتضمن الأدوية الأخرى المستعملة في معالجة العاصفة الدرقية PTU (لأنه يثبّد التحول المحيطي لـ T4 إلى T3، خلافاً للميثيمازول)، اليوديد، والستيرويدات السكرية (للقاية من حدوث الصدمة).

4. **حصر إطلاق الهرمون:** يقوم اليوديد بجرعته الدوائية بتشبيط يودنة الثيروزين (ويعدّ ذلك بتأثير Wolff-Chaikoff) وتكون هذا اليوم أياماً قليلة فقط، الأهم من ذلك هو أن اليوديد يثبّد تحرير الهرمونات الدرقية من الثيروغلوولين عبر آلية غير مفهومة بعد. نادراً ما يستعمل اليوديد هذه الأيام كعلاج وحيد، ولكنه يستعمل لمعالجة توب السمية الدرقية المميّنة (العاصفة الدرقية) أو يعطى قبل الجراحة لأنه ينقص من نوعية الغدة الدرقية. لا يفيد اليوديد في المعالجة طويلة الأمد لأن الدرقي تتوقف عن استجابتها له بعد بضعة أسابيع. يعطى اليوديد فمويًا، وتأثيراته الضائرة قليلة وتتضمن قرحات في الفم والحنجرة وطفحاً وتقرحات في الأغشية المخاطية وطفحاً معدنياً في الفم.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.23. تتضمن أعراض فرط الدرقية كلاً مما يلي ما عدا:

- A. تسرع القلب.
- B. فرطقة وعصبية.
- C. ضعف المقاومة للبرد.
- D. ضياع الوزن.
- E. رجفان.

الجواب = C. يعاني الحساب بنسبة الدرقية غالباً في إنتاج حراري متزايد

2.28. أي مما يلي هو الوصف الأفضل لتأثير البروبيل تيوراكسيل على إنتاج الهرمون الدرقي؟

- A. يحصر إطلاق الهرمون المطلق للموجبة الدرقية.
- B. يثبط قبل اليود من الخلايا الدرقية.
- C. يمنع إطلاق الهرمون الدرقي من الغلوولين الدرقي.
- D. يحصر يودنة واقتزان الثيروزين في الغلوولين الدرقي ليشكل الهرمون الدرقي.
- E. يُحصر إطلاق الهرمونات من الغدة الدرقية.

الجواب = D. يحصر البروبيل تيوراكسيل تصنيع الهرمونات الدرقية ولكنه لا يؤثر على كمية اليود. أو على انشطار الغلوولين الدرقي الحال للثروتن. أو على إطلاق الهرمونات من الغدة الدرقية. تثبط الهرمونات الدرقية إفراز TSH من التخاض الأمامية.

3.23. يمكن معالجة فرط الدرقية بكل من الأدوية التالية عدا:

- A. ثلاثي يودوثيرونين.
- B. الاستئصال الجراحي للغدة الدرقية.
- C. اليوديد.
- D. بروبييل تيوراكسيل.
- E. ميثيمازول.

الجواب = A. ثلاثي يودوثيرونين هو هرمون درقي يتم إنتاجه بشكل مضطرب في فرط الدرقية.

4.23. أي من الهرمونات التالية هو غير بيتيدية مما يسمح بإعطائه فمياً؟

- A. ACTH.
- B. هرمون النمو.
- C. GnRH.
- D. ثيروكسين.
- E. CRH.

الجواب = B. لا على الرغم من أن الثيروكسين مشتق من المحسن الأميني الثيروزين فهو ليس بيتيداً ولا يتأثر بالحمض المعدي.

5.23. أي من الاستعمالات الدوائية التالية خاطئة؟

- A. ديسموبريمن: معالجة البيلة التقهية.
- B. أوكسيتويد: معالجة الإسهال المرافق لأورام الببتيد المعوي الفعال على الأوعية.
- C. أوكسيتوسين: تحريض المخاض.
- D. HCG: معالجة العقم عند الرجال والنساء.
- E. بيفغيزومات: معالجة قصور القامة عند الرجال والنساء.

الجواب = E. بيفغيزومات هو معاكس لمستقبلات هرمون النمو ويستعمل لعلاج ضخامة النهايات.

١. نظرة عامة

البنكرياس هو غدة صماءية تنتج الهرمونات البيبتيدية: الإنسولين والغلوكاغون والسوماتوستاتين، وفي نفس الوقت هو غدة خارجية الإفراز تنتج إنزيمات هاضمة. يتم إفراز الهرمونات البيبتيدية من الخلايا المتوزعة في جزر لانغرهانس (خلايا β) المنتجة للإنسولين، خلايا α المنتجة للغلوكاغون، وخلايا δ المنتجة للسوماتوستاتين). تلعب هذه الهرمونات دوراً هاماً في تنظيم التفاعلات الاستقلابية في الجسم، وخاصة استقلاب غلوكوز الدم. قد يسبب فرط إنسولين الدم (الناتج مثلاً عن ورم إنسولين *Insulinoma*) نقصاً شديداً في سكر الدم، والأكثر شيوعاً أن يسبب العوز النسبي أو المطلق في الإنسولين (كما في السكري) فرطاً خطيراً في سكر الدم، والذي إذا ترك بدون معالجة فقد يؤدي إلى اعتلال شبكية العين واعتلال كلوي وإعصيا ومضاعفات قلبية وعائية. إن المعالجة بالإنسولين أو خافضات سكر الدم الفموية (الشكل 1-24) يمكن أن تقي من المضاعفات وتقلص انوفيات المتلفلة بالسكري.

٢. السكري Diabetes Mellitus

يزداد وقوع السكري على نحو متسارع في الولايات المتحدة والعالم، فمثلاً يقدر بأن أكثر من 180 مليون شخص حول العالم مصابون من السكري، ويتوقع أن يتضاعف انتشاره في عام 2030. يعاني واحد وعشرين مليون شخص في الولايات المتحدة من السكري، ويعد هذا المرض السبب الرئيسي للقرابة والوفيات. لا يعتبر السكري مرضاً جيداً، بل هو مجموعة متلازمات مختلفة تتميز بارتفاع في غلوكوز الدم ناجم عن عوز نسبي أو مطلق للإنسولين. (ملاحظة: في كثير من الأحيان يتفاقم الإطلاق غير الكافي للإنسولين في فرط الغلوكاغون). قامت الرابطة الأمريكية للسكري (ADA) بتمييز أربعة أصناف للسكري: النمط 1 (سابقاً: السكري المعتمد على الإنسولين)، النمط 2 (سابقاً: السكري غير المعتمد على الإنسولين)، السكري الحلي، والسكري الناجم عن أسباب أخرى (مثلاً: عيوب وراثية أو أدوية). يلخص الشكل 2-24 ميزات النمط الأول والثاني للسكري. يعرف السكري الحلي بأنه عدم تحمل الكربوهيدرات يحدث أو يتم كشفه خلال العمل، من الضروري أن تتم السيطرة بشكل كاف على السكر خلال العمل لأن السكري الحلي غير المسيطر عليه قد يؤدي إلى جنون غرطل وعسر ولادة الكتف ولادة

أنوية الداء السكري

INSULIN

Insulin aspart
Insulin detemir
Insulin glargine
Insulin glulisine
Insulin lispro
معلق إنسولين NPH
Regular insulin

مضاهي الأميلين

Pramlintide

الأدوية الفموية

Acarbose
Glipizide
Glinetipride
Glyburide
Metformin
Miglitol
Nateglinide
Pioglitazone
Repaglinide
Rosiglitazone
Sitagliptin
Tolbutamide

مقاد الإنكريتين

Exenatide

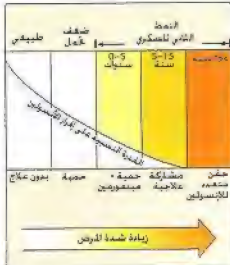
الشكل 1.24

ملخص للأدوية الخافضة لسكر الدم



الشكل 4.24

التأثيرات الرئيسية المساهمة في فرط سكر الدم الملاحظ في النمط الثاني للسكري.



الشكل 5.24

شدة الإصابة بالسكري من النمط الثاني وكفاية الإفراز داخلي المنشأ من الإنسولين وتسلسل العلاج الموصى به.

الجلد والطريق الشدي والطريق عبر الأنف. ولكنها تخضع حالياً للدراسة. أميلين هو هرمون يفرز مع الإنسولين من الخلايا بيتا بعد تناول الطعام، وقد يستعمل الهرمونات (وهو مشابه تركيبي للأميلين) كعلاج إضافي مع الإنسولين.

B. النمط الثاني للسكري

إن غالبية السكريين هم من النمط الثاني. يتأثر المرض بالوراثة والشيخوخة والبدانة والمقاومة المحيطة للإنسولين. وليس بالآليات المناعية والفيروسية. وتكون التبدلات الاستقلابية الملاحظة هنا أقل شدة من النمط الأول (مثلاً، مريض النمط الثاني لا يطور حمضاً كيتونياً). ولكن العواقب السريرية بعيدة المدى قد تكون شديدة (المضاعفات الوعائية وما قد يتلوها من مضاعفات خسجية يمكن أن يؤدي إلى بتر الأطراف السفلية).

1. **الأسباب:** يحتفظ البنكرياس في النمط الثاني من السكري ببعض وظيفة خلايا بيتا، ولكن إفراز الإنسولين المتبدل غير كاف للمحافظة على استتباب الجلوكوز في الدم (الشكل 3-24). قد تنقص كتلة خلايا بيتا بشكل تدريجي في النمط الثاني للسكري. وخلافاً للنمط الأول، فإن النمط الثاني للسكري غالباً من النمط البديين. (لاحظ أنه ليس جميع البديين من الأشخاص يصبحون مسكرين). يترافق النمط الثاني للسكري على نحو متواتر بنقص حساسية الأعضاء المستهدفة نحو الإنسولين الداخلي أو خارجي المنشأ (الشكل 4-24)، وتعتبر هذه المقاومة للإنسولين سبباً رئيسياً لهذا النمط من السكري.

2. **المعالجة:** ترمي معالجة النمط الثاني للسكري للمحافظة على تراكيز جلوكوز الدم ضمن الحدود الطبيعية والوقاية من تطور المضاعفات بعيدة المدى للمرض. يؤدي كل من إنقاص الوزن والتمرين وتعديل الحمية إلى إنقاص مقاومة للإنسولين وتصبح فرط سكر الدم في النمط الثاني للسكري عند بعض المرضى. ولكن معظم المرضى يعتمدون على التداخلات الفارماكولوجية لخفض سكر الدم الفموية. تتراجع وظيفة خلايا بيتا مع ترقى المرض حيث غالباً ما تصبح المعالجة بالإنسولين ضرورية للحصول على مستويات جلوكوزية مقبولة (الشكل 5-24).

III. الإنسولين ومضاهاته Insulin And Its Analogs

الإنسولين هو هرمون عديد الببتيد من سلسلتين ببتيدتين متصلتين بجسور ثنائية الكبريت، ويتم تركيبه من طليعة الإنسولين التي تخضع لانحطاط حال للببتيدتين فينتج الإنسولين والببتيد C ويفرز كلاهما من قبل الخلية بيتا البنكرياسية. (يفرز مرضى النمط الثاني من السكري مستويات عالية من طليعة الإنسولين. ونظراً لأن المقاييس المناعية الشائعة لا تميز بين الإنسولين وطليعته وذلك فإن مرضى النمط الثاني لديهم مستويات من الهرمون القمّل أقل مما تبديده المقاييس. ولذلك، فإن قياس الببتيد C الدوراني يعد مؤشراً أفضل لمستويات الإنسولين).

A. إفراز الإنسولين Insulin Secretion

يتم تنظيم إفراز الإنسولين بواسطة المستويات الدوائية لجلوكوز الدم وبعض الخصائص الأيضية وبعض الهرمونات (انظر الهرمونات المعدية المعوية لاحقاً) والوسائط الذاتية. يتم تحريض الإفراز غالباً من قبل المستويات العالية لجلوكوز الدم الذي يتم إدخاله إلى خلايا بيتا البنكرياسية بواسطة ناقل الجلوكوز، حيث تتم هناك فسفرته

من قبل غلوكوكيناز الذي يعمل كمحساس للغلوكوز. تدخل منتجات استقلاب الغلوكوز إلى السلسلة التنفسية الميتوكوندرية وتولد أدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP). بسبب الارتفاع في مستويات ATP حصاراً لقنوات البوتاسيوم مما يؤدي لنزع الاستقطاب الغشائي ودخول Ca^{2+} فيجذب عنه لفظ خلوي Exocytosis ينفي. يعود التأثير الخافض لسكر الدم لكل من Meglitinides و Sulfonylureas إلى تثبيط قنوات البوتاسيوم. [إن الغلوكوز المعطى حقناً أضعف تأثيراً على إفراز الأنسولين من الغلوكوز المعطى فمويًا، لأن الغلوكوز الفموي يتبى إنتاج الهرمونات الخافضة المعوية التي تنبه بدورها إفراز الأنسولين من البنكرياس.]

B. مصادر الأنسولين

يمكن إنتاج الأنسولين البشري بواسطة تقنية DNA المؤشب باستعمال ذرار خاصة من الإشريكية القولونية أو الخميرة المعدلة وراثياً بحيث تحتوي مورثة الأنسولين البشري. تؤدي التعديلات في تنالي الحموض الأمينية في الأنسولين البشري إلى إنتاج إنسولينات ذات خصائص حرارية مختلفة، مثل إنسولينات ليسبرو Elapso وأسبارت Aspart وغلوليزين Glutisine التي تمتلك بدء تأثير أسرع ومدة تأثير أقصر من الأنسولين النظامي لأنها لا تتكسد ولا تشكل معقدات. أما إنسولين Glargine وإنسولين Detimir فهما من الأنسولينات مديدة المفعول وتغطي مستويات مسطحة ومطلوبة من الهرمون بعد الحقن.

C. إعطاء الأنسولين

يتم تقويض الأنسولين في السبيل الهضمي لأن بنيته عديدة البنية. ولذلك يعطى عمومًا حقناً تحت الجلد. إملاحة، في حالات فرط سكر الدم الإسماعي يعطى الأنسولين النظامي حقناً وريدياً. لقد أصبح التسريب المستمر للأنسولين تحت الجلد شائعاً لأنه لا يحتاج حقناً متعددة في اليوم. تختلف مستحضرات الأنسولين بشكل رئيسي في أزمنة بدء تأثيرها ومدة تأثيرها، وتنتج ذلك عن اختلافات في تسلسل الحموض الأمينية في عديدات الببتيد. يمكن لكل من الجرعة ومكان الحقن والتروية الدموية والحرارة والنشاط الفيزيائي أن يؤثر في مدة الفعل لمختلف المستحضرات. يتعامل الأنسولين بإذريم إنسولين بروتياز الذي يوجد بدرجة رئيسية في الكبد والكلى.

D. التفاعلات الضائرة للأنسولين

أعراض هبوط سكر الدم هي التفاعلات الضائرة الأكثر خطورة وشيوعاً للجرعة المفرطة من الأنسولين (الشكل 6-24). إن مرضى السكري المزمنين لا ينتجون غالباً كميات كافية من الهرمونات التنظيم الماكس (غلوكاغون، إيبينفرين، كورتيزول، وهرمون النمو) والتي تستخدم في الحالة الطبيعية مقاومة خاملة ضد هبوط سكر الدم. تتضمن التأثيرات الضائرة الأخرى الحثل الشحمي (أقل شيوعاً بالأنسولين البشري) وتفاعلات أرجية وارتكاسات في مكان الحقن. قد تحتاج جرعات الأنسولين إلى ضبط عند المرضى السكريين المصابين بقصور كلوي.

IV. مستحضرات الأنسولين والمعالجة بالأنسولين

من الأهمية أن يجري أي تغيير في المعالجة بالأنسولين بحذر من قبل الطبيب مع الانتباه لشديد إلى الجرعة. يلخص الشكل 24-7 أنواع الأنسولين المختلفة المستعملة حالياً. وبدء تأثير كل منها ومدة تأثيرها وتوقيت بلوغها المستويات الذروية:



الشكل 6.24

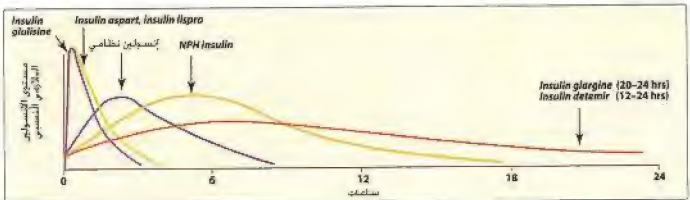
التأثيرات الضائرة للأنسولين: لاحظ أن الحثل الشحمي يكون إما على شكل ضومر موضعي أو ضخامة تحت جلدية في النسيج الدهني في موضع الحقن

A. مستحضرات الإنسولين ذات البدء السريع والقصيرة الفعل

يشمل هذا التصنيف على أربع مستحضرات من الإنسولين: النظامي و Lispro و Aspart و Glulisine. الإنسولين النظامي هو إنسولين بلوري مع الزنك، قصير الفعل وذواب، يعطى عادة تحت الجلد (أو وريدياً في الإسعافات)، وهو يخفض غلوكوز الدم بسرعة (الشكل 24-8). ويعد الإنسولين النظامي وإنسولين ليسبرو وإنسولين أسبارت من المجموعة B في العمل. أما إنسولين Glulisine فلم يدرس بعد أثناء العمل. ونظراً لبدء الفعل السريع وقصر مدة التأثير فإن مستحضرات Lispro و Aspart و Glulisine فهي تصنف كإنسولينات سريعة التأثير. هذه الأدوية تجعل المعالجة ذات مرونة، وقد تنقص اختطاط جيويت سكر الدم. يختلف إنسولين Lispro عن الإنسولين النظامي بأن الليزين Lysine والبرولين Proline في الموضع 26 و 28 للسلسلة بيتا يكونان على نحو معكوس، وينتج عن ذلك امتصاص سريع بعد الحقن تحت الجلد—أسرع من ذلك الملاحظ بالإنسولين النظامي، وبالتالي فإن إنسولين Lispro يؤثر على نحو أسرع. يصل الإنسولين Lispro إلى ذروة مستوياته البلازمية خلال 30-90 دقيقة بعد الحقن، مقارنة مع 50-120 دقيقة للإنسولين النظامي. يمتلك إنسولين Lispro أيضاً مدة تأثير أقصر. يمتلك كل من إنسولين Aspart و Glulisine حرائك دوائية وهارماكوديناميكية شبيهة بـ Lispro، ويعطى ليقلد تحرر الإنسولين خلال التوجية الطبيعية، ولا يستعمل هذا الدواء إن بشكل مفرد عادة وإنما بوصفان مع إنسولين مديد التأثير لضمان ضبط ملائم للغلوكوز. وعلى نحو شبيه بالإنسولين النظامي يعطى كل منهما حقناً تحت الجلد. يعطى إنسولين Lispro عادة قبل الوجبة بـ 15 دقيقة أو مباشرة بعدها، بينما يؤخذ إنسولين Glulisine إما قبل الوجبة بـ 15 دقيقة أو خلال عشرين دقيقة بعد بدء الوجبة. أما إنسولين Aspart فيجب أن يعطى مباشرة قبل الوجبة، إن جميع المستحضرات سريعة التأثير مناسبة للإعطاء الوريدي بالرغم من أن الإنسولين النظامي هو الأكثر استعمالاً عندما يكون الطريق الوريدي متروكاً. يمكن أن تستعمل الأشكال Lispro و Aspart و Glulisine في مضخة إنسولين خارجية أيضاً.

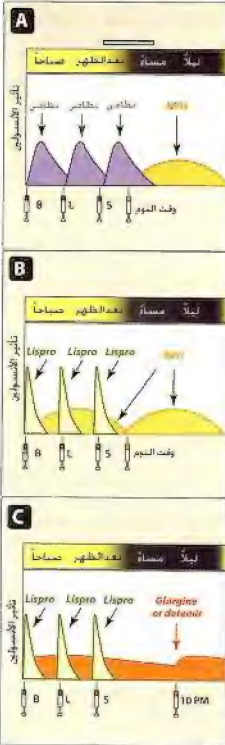
B. مستحضرات الإنسولين المتوسطة الفعل Intermediate-acting Insulin Preparations

Neutral Protamine Hagedron هو معلق بلوري من إنسولين الزنك مع عديد بيتيد موجب الشحنة هو البروتامين وذلك في وسط معتدل. إنه اسم آخر هو Insulin [Isophan] - مدة فعله متوسطة، وذلك نتيجة لتأخر امتصاص الإنسولين لأنه يكون مقترناً مع البروتامين، فيشكل بذلك معقداً قليل الذوبان. يجب أن يعطى NPH حقناً تحت الجلد فقط (لا يعطى أبداً وريدياً) ويؤيد في معالجة جميع أشكال السكري ما عدا الحمض الكيتوتي السكري وفطره سكر الدم الإسعافي، ويستعمل من أجل



الشكل 7.24

بدء فعل ومدة فعل الإنسولين البشري ومضامنه. NPH = Neutral Protamine Hagedron.



الشكل 8.24

ثلاثة أمثلة عن أنظمة علاجية لإعطاء الأنسولين القاعدي والأنسولين ما بعد الوجبة، الإفطار = L، الغداء = S، العشاء = B.

السيطرة القاعدية ويعطى عادة مع الأنسولين سريع التأثير أو قصير التأثير من أجل ضبط السكر خلال الوجبة. [ملاحظة: تم تحضير مركب مشابه يدعى إنسولين ليسبرو متعاود البروتامين NPL - Neutral Protamine Lispro ويستعمل فقط بالمشاركة مع إنسولين Lispro (أنظر أذناه).] يبين الشكل 8-24 ثلاثة من الأنظمة العلاجية الكثيرة التي تتضمن مشاركة بين أنواع الأنسولين.

C. مستحضرات الأنسولين ذات الفعل المطول Prolonged-acting Insulin Preparations

1. إنسولين غلارجين Insulin Glargine: إن النقطة متساوية التكهرب isoelectric Point في إنسولين غلارجين أكثر انخفاضاً من تلك التي للأنسولين البشري، مما يؤدي إلى الترسيب في مقر الحقن، ولذلك يكون ذا فعل مديد. وهو أبداً في بدء فعله من إنسولين NPH، ويمتلك تأثيراً خافضاً لسكر الدم مسطحاً ومطوياً—بدون ذروة (الشكل 7-24). وعلى نحو مشابه لياقي الأنسولينات، فيجب أن يعطى تحت الجلد.

2. إنسولين ديتيمير Insuline detemir: يمتلك سلسلة جانبية إضافية من العموض الدسمة من شأنها أن تحسن الارتباط بالألبيومين، يؤدي الانسكاف عن الألبيومين إلى خصائص طويلة التأثير مشابهة لتلك التي لإنسولين غلارجين.

D. مشاركات الأنسولين

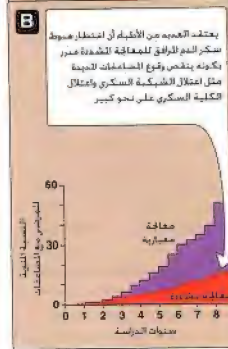
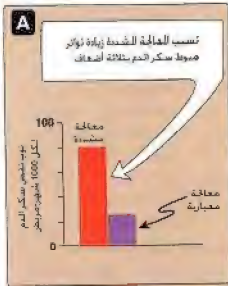
تتوافر العديد من مشاركات الأنسولينات البشرية الممزوجة مسبقاً، مثل 70% من إنسولين NPH مع 30% من الأنسولين النطاقي. أو 50% من كل منهما، أو 75% من إنسولين NPL مع 25% من إنسولين Lispro.

E. المعالجة المعيارية في مقابل المعالجة المركزة Standard Treatment versus Intensive Treatment

تتضمن المعالجة المعيارية عند مرضى السكري حقن الأنسولين مرتين يومياً. أما المعالجة المركزة فتزعم أن جعل غلوكوز الدم طبيعياً من خلال حقن الأنسولين بتكرار أكبر (ثلاثة مرات أو أكثر يومياً اعتماداً على مراقبة مستويات غلوكوز الدم)، ويمكن من خلال المعالجة المركزة تحقيق مستويات من غلوكوز الدم بمتوسط 170 ملغ/دل أو أقل، مع مستوى خضاب HbA_{1c} يعادل 7% أو أقل من إجمالي الهيموغلوبين تقريباً. [ملاحظة: إن متوسط غلوكوز الدم الطبيعي تقريباً 135 ملغ/دل أو أقل، مع هيموغلوبين غلوكوزي 6% أو أقل.] ولذلك فإن تواتر نوبات هبوط سكر الدم والسيئات والاختلاجات الناتجة عن فرط الأنسولين تكون عالية بشكل خاص في المعالجة المركزة (الشكل 8-24). ومع ذلك فإن المرضى الذين يخضعون للمعالجة المركزة يحدث لديهم ثاقص كبير في المضاعفات بعيدة المدى للسكري - اعتلال الشبكية، اعتلال الكلية، والاعتلال العصبي - بالمقارنة مع المرضى الخاضعين للمعالجة المعيارية (الشكل 8-24). إلا أن خوارزمية المعالجة شائعة الاستعمال من أجل تصحيح غلوكوز الدم عند السكريين قد أعيد النظر فيها مؤخراً. وقد وجدت دراسة ACCORD أنه عند البالغين المصابين بالنمط الثاني للسكري والمعرضين لخطورة قلبية وعائية عالية، ستؤدي المعالجة المكثفة لتخفيض غلوكوز الدم بشكل مركز إلى ما دون الخطوط الإرشادية الحالية إلى زيادة اختطار الموت بالمقارنة مع المعالجة المعيارية الخافضة لغلوكوز الدم، وقد توقف العمل في ذراع المعالجة المركزة في تلك الدراسة السريرية والذي تضمن المرضى الخاضعين للمعالجة المركزة بالإنسولين.

V. مضاهي الأميلين التركيبي

البرامليتيد Pramlintide هو مضاهي تركيبي للأميلين يستلزم إضافي كعلاج يعطى



الشكل 9.24

A. تأثيرات الضغط المحكم للغلوكوز على حدوث نوب هبوط سكر الدم عند جميعه مرضى النمط الأول من السكري المعالجين بمعالجة معيارية أو شديدة.

B. تأثير المعالجة المعيارية والشديدة على المضاعفات بعيدة المدى للسكري.

الشكل 10.24

أثناء الوجبة عند مرضى النمط الأول والثاني للسكري، ويعمل كمقاد للألميلين حيث يؤخر إفراز المعدة وينقص إفراز الغلوكاغون بعد الوجبة ويعزز الشعور بالتخمة، يعطى الدواء تحت الجلد ويجب أن يعطى مباشرة قبل الوجبة. عندما يبدأ إعطاء هذا الدواء يجب إنقاص جرعة الإنسولين سريع أو قصير التأثير بمقدار 50% قبل الوجبات وذلك لتجنب حدوث فقر الدم الشديد. يجب عدم مزج البرامليناتيد مع أي من مستحضرات الإنسولين في نفس المحقن. التأثيرات الضائرة هضمية بشكل رئيسي: غثيان، قيء، وإقياء، يجب أن لا يعطى الدواء لمرضى الغزل المعدي السكري (تأخر الإفراغ المعدي) أو عند وجود سوائل هقدان الوعي بسبب نقص السكر.

٧١. خفضات سكر الدم القموية

تفيد هذه الأدوية في معالجة مرضى النمط الثاني للسكري والمذين لا يمكن تدبيرهم بالحمية لوحدها. إن المريض الذي يستجيب جيدا للخفضات القموية هو من يصاب بالسكري بعد سن الأربعين ومضى على إصابته به أقل من خمس سنوات. إن المرضى المصابين بالسكري منذ فترة طويلة قد يحتاجون إلى مشاركة دوائية لخفض سكر الدم مع أو بدون الإنسولين لضبط فرط سكر الدم لديهم، يضاف الإنسولين نظرا للتراجع التدريجي في خلايا بيتا نتيجة المرض أو التقدم بالسن. يجب عدم إعطاء خفضات سكر الدم القموية لمرضى السكري النمط الأول. يلخص الشكل 10.24 مدة فعل بعض خفضات سكر الدم القموية، ويوضح الشكل 11.24 بعض تأثيراتها الضائرة.

A. مركبات السلفونيل يوريا Sulfonyleureas

صنفت هذه الأدوية كمواضع معززة لإفراز الإنسولين، لأنها تعزز تحريره من خلايا بيتا البنكرياسية. الأدوية الرئيسية المستخدمة اليوم هي التوليوتاميد ومشتقات الجيل الثاني: غلايبوريدي، غليبيزايدي، وغلايبيريدي.

1. آليات فعل مركبات السلفونيل يوريا: تنضج 1) تنبيه إطلاق الإنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية وذلك بحصار قنوات البوتاسيوم الحساسة على ATP مما يؤدي إلى ذلك زوال الاستقطاب ودخول الكالسيوم 2) تناقص إنتاج الغلوكوز في الكبد؛ و 3) ازدياد الحساسية المحيطية للإنسولين.

2. الحركات الدوائية والخصر: ترتبط هذه الأدوية المعطاة فموياً مع بروتينات المصل، وتستقلب في الكبد، وتطرح من الكبد والكلية. يمتلك التوليوتاميد مدة الفعل الأقصر (12-6 ساعات) بينما يدوم فعل أدوية الجيل الثاني حوالي 24 ساعة.

3. التأثيرات الضائرة: إن من عيوب مركبات السلفونيل يوريا نزعتها إلى إحداثها زيادة وزن وفقرم إنسولين الدم وهبوط سكر الدم. يجب توخي الحذر عند استعمال هذه الأدوية عند المرضى المصابين بقصور كبدي أو كلوي لأن الإطراح المتأخر لهذه الأدوية - والذي يسبب تراكمها - قد يسبب هبوط سكر الدم. إن خلل الوظيفة الكلوية يعد مشكلة خاصة بتلك الأدوية (مثل Glyburide) التي تستقلب إلى مركبات ضارة. يعبر Glyburide بشكل ضئيل إلى المشيمة، وقد يكون بديلاً آمناً ومناسباً للمعالجة بالإنسولين في السكري أثناء الحمل. تعبر السلفونيل يورياز المشيمة وتستطيع أن تسبب نفاذ Deplet الإنسولين من بنكرياس الجنين. لذلك يجب معالجة المرأة الحامل المصابة بالنمط الثاني للسكري بالإنسولين. يلخص الشكل 10.24 بعض التداخلات الدوائية لمركبات السلفونيل يوريا مع أدوية أخرى.

E. مضاهات الميغليتينيد Meglitinide Analogs

تتضمن هذه المجموعة Repaglinide و Nateglinide. تمتلك هذه العوامل أفعالاً مشتركة مع مركبات السلفونيل يوريا على الرغم من أنها ليست منها.

Tolbutamide	8 ساعات
Glybunde	18 ساعة
Glipizide	20 ساعة
Glimepiride	24 ساعة
Nateglinide	2 ساعة
Repaglinide	2 ساعة
Metformin	1 ساعة
Glipizilazone	24 ساعة
Rosiglitazone	24 ساعة
Acarbose	1 ساعة
Miglitol	1 ساعة

مدة فعل بعض الأدوية الخافضة لسكر الدم

1. آلية الفعل: تعتمد آلية فعل هذه المجموعة، على نحو مشابه لمركبات السلفونيل يوريا، على بسلامة وظيفية خلايا بيتا البنكرياسية، وترتبط بموقع مميز على مستقبل السلفونيل يوريا في قنوات البوتاسيوم الحساسة على ATP، فتتبدئ سلسلة تفاعلات تنتج بإطلاق الإنسولين. ولكن خلافاً لمركبات السلفونيل يوريا، فإن مركبات الـ Meglitinide تتمتع ببدء فعل سريع ومدة فعل قصيرة، وهي فعالة بشكل خاص في الإطلاق المبكر للإنسولين الذي يحدث بعد الوجبة، وتُصنف بذلك كمُنظِّمات لغلوكوكوز الدم بعد الأكل. تبين أن المشاركة الدوائية لهذه الأدوية مع الميتفورمين أو مركبات الغليتازون أفضل من المألجة بأي من تلك الأدوية لوحده في تحسين ضبط السكر. يجب عدم مشاركة Meglitinide مع مركبات السلفونيل يوريا نظراً لتداخل آليتي الفعل.

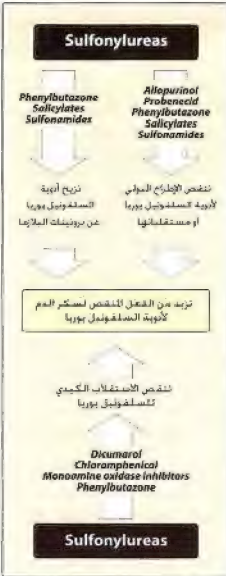
2. الحرائك الدوائية والمصرف: يمتص كلا الدواءين على نحو جيد. فمويًا بعد تناوله بدقة إثني ثلاثين دقيقة قبل الوجبات، ويستقلبان إلى منتجات عاطلة بواسطة الساييتوكروم CYP3A4 (ص 14) في الكبد، وتطرح في الصفراء.

3. التأثيرات الضائرة: على الرغم من أن هذه الأدوية قد تسبب هبوط سكر الدم إلا أن حدوث هذا التأثير الضائر أقل من حدوثه مع مركبات السلفونيل يوريا. [ملاحظة: إن الأدوية التي تنشط السيبتوكروم CYP3A4، كالكلتيكونازول والإيتراكونازول والفلوكونازول والإريثرومايسين والكلاريثرومايسين قد تعزز من تأثير الريبأغليتايد الخافض للغلوكوكوز. أما الأدوية التي تزيد مستويات هذا الأنزيم، كالباربيتورات والكاربامازيبين والريفامبين، فقد تمتلك التأثير المعاكس.] ذكر حدوث هبوط شديد في سكر الدم لدى إعطاء Repaglinide عند المرضى الذين يتناولون خافض الشحوم Gemfibrozil. إن كسب الوزن مشكلة أقل شيوعاً باستعمال مركبات Meglitinide بالمقارنة مع مركبات السلفونيل يوريا، يجب استعمال مركبات Meglitinide بحذر في القصور الكبدي.

VII. محسسات الإنسولين Insulin Sensitizers

ثمة صنفين من خافضات سكر الدم الفموية - البيغوانيدات، والثيازوليدين ديونات - يحسنان فعل الإنسولين. تخفض هذه الأدوية سكر الدم بتحسينها استجابة الخلية المستهدفة للإنسولين دون أن تزيد إفراز الإنسولين من البنكرياس.





الشكل 12.24

التداخل الدوائي مع مركبات السلفونيل يوريا

A. البيغوانيدات Biguanides

الميتفورمين Metformin هو البيغوانيد الوحيد المتوافر. ويصنف كمحسن للإنسولين، حيث يزيد فيقد الجلوكوز واستخدامه من قبل الأنسجة المستهدفة، وبذلك ينقص المقاومة نحو الإنسولين. وكنت هي حال مركبات السلفونيل يوريا، يتعلم الميتفورمين وجود الإنسولين من أجل إنجاز عمله، ولكنه يختلف عن مركبات السلفونيل يوريا في أنه لا يعزز إفراز الإنسولين، ولذلك فلا يحدث فرط إنسولين في الدم، إن اختلار هبوط سكر الدم أقل بكثير مما هو به مركبات السلفونيل يوريا، ولكنه قد يحدث فقط إذا لم يكن المدخل الحروزي كافياً أو إذا لم يوضع الفقدان الحروزي الناجم عن الجهد.

1. **آلية الفعل:** آلية التأثير الرئيسية للميتفورمين هي إنقاص إنتاج الجلوكوز الكبدي، وذلك بتثبيطه لاستحداث الجلوكوز بشكل أساسي، [لاحظ أن الإنتاج المفرط للجلوكوز الكبدي هو المصدر الرئيسي لسكر الدم المرتفع في النمط الثاني للسكري، وهو إنسولين عن سكر الدم المرتفع عند الاستيقاظ صباحاً]. الميتفورمين يبطئ أيضاً الامتصاص المعوي للسكر ويحسن القبط المحيطي للجلوكوز والاستفادة منه، إن الخاصية الهامة جداً لهذا الدواء هي قدرته على إنقاص فرط شحوم الدم بشكل معتدل (تخفيض كوليستيرول LDL و VLDL ورفع كوليستيرول HDL). قد لا تظهر هذه التأثيرات قبل 6-4 أسابيع من الاستعمال. يحدث غالباً نقص وزن بسبب فقدان الشهية. توصي الرابطة الأمريكية للمسكري بإعطاء الميتفورمين كدواء مختار للسكري من النمط الثاني المشخص حديثاً. قد يستعمل الميتفورمين لوحده أو بالمشاركة مع أحد الأدوية الأخرى أو الإنسولين (قد يحدث هبوط سكر الدم في حال المشاركة). [إذا استعمل الميتفورمين مع الإنسولين فقد يتطلب ذلك ضبط جرعة الإنسولين لأن الميتفورمين ينقص إنتاج الجلوكوز من الكبد].

2. **الحرائك الدوائية والصير:** يمتص الميتفورمين على نحو جيد فموياً، ولا يرتبط ببروتينات الصل، ولا يستقلب، ويخرج مع البول.

3. **التأثيرات الضائرة:** معظمها هضمية. يمنع استعمال الميتفورمين عند السكريين المصابين بأمراض كلوية وأو كبدية أو احتشاء قلب حاد أو ضخم شديد أو حمض كيتوني سكري. ويجب استعماله بحذر عند المرضى الأكبر من 80 سنة أو عند وجود قصة قصور قلب احتشائي أو معاقرة الكحول. [ملاحظة: إن مرضى السكري المعالجين من أجل قصور القلب يجب أن لا يتناولوا الميتفورمين بسبب ازدياد خطر حدوث الصمغاض الليني]. يجب إيقاف الدواء مؤقتاً عند إعطاء أدوية التباين الشحاعية وريديا. قد يحدث نادراً حمض لبني مهميت، وقد يؤثر الاستعمال المديد للدواء على امتصاص الفيتامين B₁₂.

4. **استعمالات أخرى:** إضافة لاستعماله في النمط الثاني من السكري، فإن الميتفورمين فعال في معالجة داء البيض عديد الكيسات، وإن قدرته على خفض المقاومة تجاه الإنسولين عند أولئك النساء قد يؤدي إلى حدوث الإباضة وزيم حدوث الحمل.

B. مركبات الثيازوليدينون، أو الغليتازون Thiazolidinediones or glitazones - TZDs

هي مجموعة أخرى من محسِّنات الإنسولين، أو ما يعرف بالغليتازون. الإنسولين ضروري من أجل عملها ولكنها لا تمرز إطلاقاً من خلايا بيتا البنكرياسية، وبذلك لا يحدث فرط إنسولين الدم. كان الثيروغليتازون Troglitazone الدواء الأول الذي تمت المصادقة على استعماله في معالجة النمط الثاني للسكري، ولكنه سحب لاحقاً بعد

عدد من الوفيات التاجية عن السمية الكبدية. يتوافر حالياً دواءان من هذا الصنف:

Rosiglitazone و Pioglitazone.

1: آلية الفعل، إن آلية الفعل الدقيقة لمركبات الثيازوليدين ديون في خفض المقاومة للإنسولين لم تتضح بعد، ولكنه من المعروف أنها تستهدف Peroxisome Proliferator-Activator Receptor- γ (PPAR γ) وهي مستقبلية هرمونية نووية. تقوم لجائن المستقبلية PPAR γ بتنظيم إنتاج وإفراز الصمغ الدهنية من قبل الخلية الشحمية إضافة إلى استقلاب الجلوكوز، مما يؤدي إلى ازدياد الحساسية للإنسولين في النسيج الشحمي، والكبد والعضلات الهيكلية، ويترجم كل من فرط سكر الدم وفرط إنسولين الدم وفرط ثلاثي أسيل الغليسيرول وارتفاع الهيموغلوبين الغلوكرزدي. وعلى نحو مثير للاهتمام فإن مستويات LDL لا تتأثر بالعلاج بالبيوغليتازون لوحده أو بمشاركة أدوية أخرى، بينما ازادت مستويات LDL بالروزغليتازون. أما مستويات HDL فتزداد بكلا الدوائين. تؤدي مركبات TZDs إلى إعادة توزيع الدهون في الجسم بشكل مرغوب من النسيج الشحمية إلى النسيج تحت الجلد. [لاحظ أن فصل التأثيرات المولدة للشحوم Adipogenic عن التأثيرات المحسنة للإنسولين هو موضوع الكثير من الأبحاث، وخاصة حول دور البدانة في هذا المرض]. يمكن أن يستعمل البيوغليتازون والروزغليتازون كل لوحده أو بمشاركة خافضات أخرى لسكر الدم أو مع الأنسولين، إن جرعة الأنسولين المطلوبة لضبط جلوكوز الدم في مثل هذه الظروف يجب أن تخفص. يوصى باستعمال الروزغليكازون كبديل ثان لدى المرضى الذين يفضل لديهم الميثفورمين أو لديهم موانع لاستعماله.

2: العرائك الدوائية، يمتص كل من Rosiglitazone و Pioglitazone على نحو جيد جداً بعد الإعطاء الفموي، ويرتبطان بدرجة كبيرة مع ألبومين المصل. ويخضع كلاهما للاستقلاب الشامل بنظائر إنزيمية مختلفة للسنايتوكروم P450 (من 14). بعض مستقبلات البيوغليتازون لها فعالية، الإطراح الكلوي لـ Pioglitazone مهم، بينما يطرح معظم الدواء الفعال ومستقبلاته عبر الصفراء ثم إلى البراز. أما مستقبلات Rosiglitazone فتطرح بشكل رئيسي في البول. لا يتطلب الأمر ضبط الجرعة في الخلل الوظيفي الكلوي. ووصى بعدم استعمال هذه الأدوية عند المرضعات.

3. التأثيرات الضائرة: نظراً لحدوث وفيات بسبب السمية الكبدية عند المرضى الذين تناولوا التروغليتازون، فإنه يوصى بشدة بعمارة إنزيمات الكبد عند المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية، عند بدء العلاج، ثم بشكل دوري، أما حالات السمية الكبدية بتناول Pioglitazone أو Rosiglitazone التي تم الإبلاغ عنها فهي قليلة جداً. قد تحدث زيادة في الوزن، ومن المحتمل أن يكون ذلك بسبب قدرة TZDs على زيادة الدهون تحت الجلد أو نتيجة لاحتباس السوائل. [ملاحظة: احتباس السوائل قد يفاقم قصور القلب]. لقد ترافق استعمال الغليتازونات مع قلة العظم وزيادة خطر الكسور. لقد توصل تحليل تلوي (تجميعي) meta-analysis أجري مؤخراً إلى أن Rosiglitazone قد ترافق مع زيادة خطر حدوث احتشاء القلب والوفاة بأسباب قلبية وعائية؛ ولكننا نحتاج إلى دراسات مستقبلية استباقي للتأكد من ترافق الخطورة القلبية الوعائية مع Rosiglitazone. من التأثيرات الضائرة الأخرى الصداع، وقرع الدم، إن النساء اللواتي يتناولن حبوب منع الحمل الفموية مع TZDs قد يصبحن حوامل، إذ تبين أن TZDs تقتصر التراكيز البلازمية لتواضع الحمل المحتوية على الإستروجين.

4. استعمالات أخرى: كما هو الحال في الميتفورمين، فإن تخفيف المقاومة للإنسولين بواسطة TZDs قد يسبب الإباضة عند النساء قبل الإياس المصاحبة بمتلازمة المبيض عديد الكيسات.

VIII. أدوية فموية: مثبطات α -غلوكوزيداز

الأكابوز acarbose والميفليتول miglitol هما أدوية فعالة فموية تستعمل في معالجة المرضى المصابين بالشمع الثاني من السكري.

A. آلية الفعل

تؤخذ هذه الأدوية في بدء الوجبة الطعامية، وهي تؤخر هضم الكربوهيدرات فتخفض مستويات الغلوكوز بعد الوجبات. يؤثر كلا الدواءين من خلال تثبيط الكوس لإنزيم ألفا غليكوزيداز المرتبط بالغشاء في الحافة القشرانية Brush Border للأغشاء. وهذا الإنزيم مسؤول عن حلمهة قليلات السكاريد إلى غلوكوز وسكريات أخرى. [ملاحظة: الأكرابوز يثبط أيضاً إنزيم ألفا-أميلاز البنكرياسي فيؤثر على على تحلل النشاء إلى قليلات السكاريد.] وبالتالي يخفض ارتضاع غلوكوز الدم بعد الأكل. وخلافاً لخفضات سكر الدم الفموية الأخرى، فهذه الأدوية لا تنبه إطلاق الإنسولين ولا تزيد فعله في الأنسجة المستهدفة، وبذلك فلا تسبب المعالجة المفردة بها هبوطاً في سكر الدم. ولكن استعمالها بالمشاركة مع مركبات السلفونيل يوريا أو مع الإنسولين قد يحدث هبوطاً في سكر الدم. [ملاحظة: من المهم معالجة مريض هبوط سكر الدم بالغلوكوز بدلاً من السكاروز، لأن السكاراز Sucrase يثبطه بهذه الأدوية أيضاً.]

B. الحرائك الدوائية

يمتص الأكابوز بشكل سيئ، ويستقلب بشكل رئيسي بواسطة الجرافيم المعوية، وثمانين في المئة مستقلبته تم طرح في البول. أما Miglitol فهو جيد الامتصاص جداً، ولكنه لا يمتلك تأثيرات جهازية، ويحرق بدون تغيير من الكلى.

C. التأثيرات الضائرة

من التأثيرات الجانبية الرئيسية: تطيل البطن، إسهال، ومغص بطني. يجب عدم استعمال هذه الأدوية عند المرضى المصابين بآداء المعوي الانتهائي أو قرحة القولون أو انسداد الأمعاء.

IX. أدوية فموية: مثبطات داي بيتيديل ببتيداز-IV

Sitagliptin هو مثبط داي بيتيديل ببتيداز-IV (DPP-IV)، فعال فموي، ويستعمل لمعالجة مرضى النمط الثاني من السكري. الأدوية الأخرى في هذه المجموعة لا تزال قيد التجربة والتطوير.

A. آلية الفعل

يعمل Sitagliptin على تثبيط إنزيم DPP-IV المسؤول عن تحليل هرمونات incretin كالببتيد-1 الشبيه بالغلوكاغون (GLP-1). تؤدي إطالة مدة فعالية هذه الهرمونات إلى زيادة تحرر الإنسولين كاستجابة للوجبات وانقاص الإفراز غير الملائم للغلوكاغون. يمكن استعمال Sitagliptin كملاخ وحيد أو بالمشاركة مع سلفونيل يوريا، أو الميتفورمين، أو أحد

الغليتايزونات.

B. الحرائك الدوائية والمصير

إن امتصاص الـ sitagliptin جيد بعد الامتصاص الدوائي، ولا تتأثر درجة الامتصاص بالطعام، ويخرج معظم الدواء في البول، ويُصحح بتعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

C. التأثيرات الضائرة

Sitagliptin جيد التحمل بشكل عام، أما التأثيرات الأكثر شيوعاً له فهي التهاب البلعوم الأنفي والصداع. إن إعطاء Sitagliptin لوحده، أو مع الميتفورمين أو الباباوغليتازون، يسبب هبوطاً في سكر الدم بنفس معدل حدوثه مع الدواء الففل.

X. مقلدات الإنكريتين Incretin Mimetics

يؤدي الجلوكوكوز الفموي إلى إفراز الإنسولين بشكل أعلى مما يحدث عندما تعطل نفس الكيفية وريدياً، ويعود السبب إلى تأثير الإنكريتين *incretin effect* والذي يكون ضئيلاً غالباً في النمط الثاني من السكري. إن ذلك يوضح الدور الهام للهرمونات المعدية المعوية - وبشكل خاص GLP-1 وعديد البيبتيد المثبط المعدي - في ضمير وامتصاص المغذيات بما فيها الجلوكوكوز. Exenatide هو مقلد للإنكريتين ويشبهه GLP-1 في 60% من تشابه عديد البيبتيد فيه، كما أنه لا يحسن فقط إفراز الإنسولين المعتمد على الجلوكوكوز وإنما يبطئ أيضاً الإفراغ المعدي وينقص المدخول الطعامي وإفراز الجلوكاغون بعد الوجبة ويعزز تكاثر الخلايا بيتا. وبالتالي ينقص كل من كسب الوزن وقرح السكر بعد الوجبة وHbA_{1c}. ونظراً لكونه عديد بيبتيد فيجب إعطاؤه تحت الجلد، من مساوئ الدواء تأثيره قصير الأمد الذي يتطلب حقنه على نحو متكرر، هناك مستحضر يعطى مرة أسبوعياً ولكنه قيد الدراسة. يمكن إعطاء Exenatide كملاخ مساعد عند مرضى النبط الثاني من السكري الذين فشلوا محاولات ضبط سكر الدم لديهم بالسلفونيل يوريا والميتفورمين والغليتازون أو بعزج منها. وكما هو البراميليتايد، فإن التأثيرات الضائرة الرئيسية هي الخثبان والإقياء والإسهال.

يلخص الشكل 13-24 مضادات السكري الفموية.

المجموعة الدوائية	آلية الفعل	التأثير على أنسولين البنكرياس سكر الدم	اختطار هبوط سكر الدم	التوصيات
الجيل الأول للسلفونيل يوريبا Tolbutamide	ينبه إفراز الأنسولين		نعم	ذو فعالية مثبتة تاريخياً. قد يسبب كسب وزن.
الجيل الثاني للسلفونيل يوريبا Glipizide Glyburide Glimepiride	ينبه إفراز الأنسولين		نعم	ذو فعالية مثبتة تاريخياً. قد يسبب كسب وزن.
مركبات الـ Meglitinide Nateglinide Repaglinide	ينبه إفراز الأنسولين		نعم نادراً	تأثير قصير الأمد. أقل احتمالاً لهبوط سكر الدم إما في الليل أو بسبب وجبة مفسيمة. لها تأثير ما بعد الأكل.
الببغواتيدات Metformin	يقلل الإنتاج الكبدي داخلي للنشأ للجلوكوز		لا	هو الدواء المفضل لمعالجة السكري من النمط الثاني. له تاريخ جيد من الفعالية. قد يسبب نقص وزن. يمكن إعطاؤه بجرعات يومية. العديد من موانع الاستعمال. راقب وظيفة الكلى.
مركبات الثيازوليدين ديون Pioglitazone Rosiglitazone	ترتبط بـ PPAR- γ مما في العضلات والدهن والكبد تتفقد المقاومة للأنسولين.		لا	فعالة عند المرضى ذو المقاومة العالية للأنسولين. جرعة واحدة يومياً للميوغليتازون. راقب وظيفة الكبد.
مثبطات ألفا-غلوكوزيداز Acarbose Miglitor	تقلل امتصاص الجلوكوز		لا	تؤخذ مع الوجبات. تأثيرات ضائرة هضمية.
مثبط DPP-IV Sitagliptin	تزيد تحرير الأنسولين للتعتمد على الجلوكوز. وتقلل إفراز الجلوكاغون		لا	جرعة واحدة يومياً يمكن أخذه بدون طعام. جيد التحمل.

الشكل 19.24

ملخص خاضعات سكر الدم الفموية المستخدمة في معالجة السكري. (النسهم الألفي يعني تبدلات ضلعية أو معدومة.)

أسئلة للمراجعة

اختر الجواب الأفضل

1.24. شُخص امرأة عمرها خمسون عاماً إصابها بالتمتع الثاني من السكري وأعطيت وصفة الميتفورمين. أي من العبارات التالية هي من ميزات هذا الدواء؟

- هبوط سكر الدم هو تأثير ضائر شائع.
- يخضع الميتفورمين للاستقلاب إلى مركب فعال.
- يسبب العديد من التداخلات الدوائية-الدوائية.
- ينقص الإنتاج الكبدى للغلوكوز.
- المرضى يكتسبون الوزن غالباً.

الجواب = D. يصنف الميتفورمين من محسسات الإنسولين. لا يعد هبوط سكر الدم مشكلة شائعة بالميتفورمين لأنه لا يطلق الإنسولين من البنكرياس إن A و B. تظهر ضاربين لأن الميتفورمين لا يستقلب ولا يصنف لتداخلات دوائية-دوائية مهمة. وخلافاً لمركبات السلفونيل يوريا و TZDs فإن الميتفورمين يسبب فقدان الشهية وبالتالي فقدان الوزن.

2.24. أي من العبارات التالية صحيحة حول معالجة الإنسولين Glargine؟

- يستعمل بشكل رئيسى لمعالجة فرط سكر الدم بعد الوجبة.
- يجب أن لا يُترك مع أي نوع آخر من الإنسولين.
- يستعمل الآن بأفضلية في النمك السكري الأول عند العامل.
- ليس هناك فعالية ذروية من الفأحية الحرائكية، وتدمج فعاليته حوالي 24 ساعة.
- يكون فعالاً بالإنشاق.

الجواب = D. يعد إنسولين glargine إنسوليناً مديماً، ويتم تحريره ببطء من موانع الفخن عند الحقن، ولا يملك بروت تأثير ويُسبب مضاعفاته المنخفضة. ونفله المطول فإنه يملأ الأجزاء القاعدية للإنسولين. ويستعمل مشتركاً مع الإنسولينات الأخرى - مثلاً إنسولين lispro. لا يستعمل عند العامل السكرية لأن عامل النمو الشبيه بالإنسولين-1 (IGF-1) يزداد، يحدث هذا التعبير في بعض الأورام.

3.24. أي من خافضات السكر التالية يملك القدرة على إنقاص المقاومة للإنسولين؟

- Meglitinides
- Sulfonylureas
- α -Glucosidase Inhibitors
- Thiazolidinediones
- Gastrointestinal Hormones

الجواب = D. تنخفض المقاومة للإنسولين بواسطة محسسات الإنسولين TZDs والميتفورمين. لا تملك الأدوية الأخرى هذا التأثير.

4.24. امرأة عمرها 64 عاماً لديها قصة إصابة بالسكري من النمك الثاني وقد شُخص لها قصور قلب. أي من الأدوية التالية يعد خياراً جيداً لضبط السكرى لديها؟

- Sitagliptin
- Exenatide
- Glyburide
- Glipizide
- Pioglitazone

الجواب = E. الوصفة هي تأثير ضائر للسموغليبتاين وكذلك ليس يكون خياراً جيداً. يمكن استعمال السيتاغليبتين أو glyburide أو glipizide. exenatide هو دواء جديد يعمل كمضاد لـ GLP-1 وله القدرة على تحسين إفراز الإنسولين وخفض سكر الدم المرتفع وإنقاص وزن الجسم وهو جيد التحمل.

١. نظرة عامة

يتم إنتاج الهرمونات الجنسية من الغدد التناسلية وهي ضرورية من أجل الحمل وتضع الجنين وتطور الصفات الجنسية الأولية والثانوية عند البلوغ، وتعديل نشاطها في الخلايا المستهدفة بواسطة المستقبلات. تستعمل الهرمونات الغدية التناسلية في المعالجة الميضية، ومن أجل الحمل، والتدبير العلاجي لأعراض سن اليأس. هناك العديد من المعاكسات الفعالة في المعالجة الكيميائية للسرطان. يتم تركيب جميع الهرمونات الغدية التناسلية من الكوليستيرول كطليعة، بسلسلة خطوات تتضمن تقصير السلسلة الجانبية الهيدروكربونية وإضافة هيدروكسيل إلى النوى الستيرويدية. الأرمته Aromatization هي الخطوة الأخيرة في تركيب الإستروجين. يبين الشكل 1-25 الهرمونات الستيرويدية التي المذكورة في هذا الفصل.

١. الإستروجينات Estrogens

الإستراديول، المعروف بـ 17-إيتا إستراديول، هو أقوى إستروجين في الجسم ويفرز المبيض، وهو الإستروجين الرئيسي عند المرأة في سن النشاط التناسلي. الإسترون هو مستقبل للإستراديول وله تقريباً ثلث فعاليته الإستروجين، وهو الإستروجين الدوراني الرئيسي بعد سن اليأس، ويتم توليده بشكل رئيسي من خلال تحول الأندوستينديون في النسيج المحيطية. الإسترون هو مستقبل آخر للإستراديول وأقل فعالية منه بكثير، ويوجد بكميات كبيرة خلال الحمل نظراً لأنه الإستروجين الرئيسي الذي تنتجه المشيمة. يوجد مستحضر يتألف من عدة إستروجينات يحتوي على إسترات السلفات لكل من الإسترون و Equilin - المستحصل من بول الفرس الحامل - ويستعمل على نحو واسع كاستحضر هرموني للمعالجة الميضية للهرمونات. توجد أيضاً مركبات إستروجين مشتقة من التباينات، وتخضع الإستروجينات التركيبية، كالإيثيل إستراديول، لاستقلاب بالممرور الأولي أقل مما تخضع له الستيرويدات الطبيعية، وبذلك تكون فعالة عندما تحل محل الدم بجزعات أخفض. تدعى المركبات غير الستيرويدية التي ترتبط مع مستقبلات الإستروجين فتسبب تأثيرات إستروجينية أو مضادة للإستروجين في الأنسجة المستهدفة بمعدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية، وتتضمن Tamoxifen و Raloxifene وغيرها.

الهرمونات الجنسية

الإستروجينات

- Diethylstilbestrol
- Estradiol
- Estriol
- Estrone
- Ethinyl estradiol
- Mestranol

معدلات الإستروجين الانتقائية

- Clomiphene
- Raloxifene
- Tamoxifen
- Toremifene

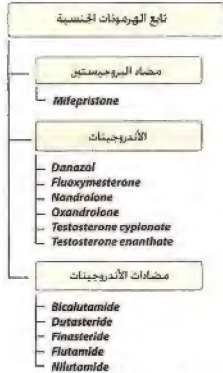
البروجيستونات

- Desogestrel
- Drospirenone
- Levonorgestrel
- Medroxyprogesterone
- Norethindrone
- Norethindrone acetate
- Norgestrel

الشكل 1.25

يخلص الهرمونات الجنسية إشعاع الصفحة التالية

A. آلية الفعل



الشكل 2.25

ملخص للهرمونات الجنسية (تتمة)

بعد انفكاكها من مقدرات الارتباط على الغلوبيولين أو الألبومين الرابطة للهرمون الجنسي في البلازما، تنتشر الهرمونات الستيرويدية عبر غشاء الخلية وترتبط بألفة عالية مع بروتينات المستقبل النووي النوعية. ملاحظة: تنتمي هذه المستقبلات إلى عائلة كبيرة من المستقبلات النووية للهرمونات التي تشمل الهرمونات الدرقية والفيتامين D. وثمة نهيطان من مستقبل الإستروجين: ألفا وبيتا، يتوسطان تأثيرات الهرمون. مستقبل α هو مستقبل الإستروجين الكلاسيكي، بينما المستقبل β مشابه جداً للمستقبل α . ولكن جزء النهاية N من مستقبل α يحتوي على منطقة تعزز فعالية الانتساخ. بينما يحتوي مستقبل بيتا على منطقة كاذبة. وكتيجة لذلك تختلف الخصائص الانتساخية بين المستقبلين ألفا وبيتا، كما تختلف ألفة كل من الإستروجينات نحو المستقبلين. وتختلف أشكال المستقبلات في بنيتها وتوضعها الكروموزومي والتوزيع النسيجي، يتفاعل مركب سترويد-مستقبل الفعّل مع الكروماتين النووي ليمتدئ بتركيب RNA نوعي للهرمون. إن التصاق مستقبلين اثنين مرتبطين بالإستروجين مع الجينوم يعد ضرورياً لحدوث الاستجابة، ويؤدي ذلك إلى تركيب بروتينات نوعية تتواسط عدداً من الوظائف الفيزيولوجية. [ملاحظة: الهرمونات الستيرويدية قد تحرض تركيب أنواع مختلفة من RNA في أنسجة هدفية متنوعة، ولذلك فهي توعية للمستقبل والنسيج]. لقد تم التعرف على سبل أخرى تتطلب هذه الهرمونات وتؤدي إلى نتائج سريعة، مثلاً إن تفعيل مستقبل الإستروجين في أغشية الخلايا الوبائية يقترن مع البروتين G ممتدئاً بذلك مثلاً لمرسال ثانوي، كما أن توسع الشرايين التاجية يتوسط الإستروجين بحدوث زيادة تشكّل أكسيد النيتريك Nitric Oxide والبروستاسيكلين في الخلايا البطانية.

B. الاستعمالات العلاجية للإستروجينات

تستعمل الإستروجينات على نحو شائع من أجل منع الحمل والمعالجة الهرمونية في سنّ الضهي (وقد عرّ أيضاً المعالجة بالإستروجين والبروجسترون EPT). ونظراً للجدل الحديث حول خلوة EPT فقد أوصت الجمعية الأمريكية لضهي بإعطاء EPT بأقل جرعة فعالة وأقصر زمن ممكن من أجل تخفيف الأعراض الوعائية وضور المهبل، وقد سبق أن استعملت الإستروجينات سابقاً بشكل واسع للوقاية من تخطّل العظم ومعالجته، ولكن الإرشادات الحالية تفضل استعمال علاجات أخرى على الإستروجين. كما تستعمل الإستروجينات كمعالجة مبيضة عند الرضعات بعد سنّ الضهي اللواتي لديهن عوز في هذا الهرمون إما بسبب نقص تطور المبيضين أو بسبب ضهي باكراً أو ضهي جراحي.

1. **المعالجة الهرمونية بعد سنّ الضهي:** الاستطباب الرئيسي للمعالجة بالإستروجين هو أعراض سنّ الضهي كالاضطرابات الوعائية الحركية (كالتعبات الساخنة) والضمور المهبلي (الشكل 2-25). وعند النساء اللواتي لم يخضعن لاستئصال الرحم، فإن البروجستين يضاف دائماً إلى المعالجة بالإستروجين، وذلك لأن هذه المشاركة تقوّض اختطار كارسينوما بطانة الرحم المرافقة للإستروجين غير المتأخر. أما عند النساء اللواتي استئصلت أرحامهم، فإن استعمال الإستروجين لوحده (دون معاكسة) مفضل، لأن البروجيستينات قد تؤثر بشكل غير مرغوب به على التأثيرات السريرية للإستروجين على الشحوم. [لاحظ أن كمية الإستروجين المستعملة في المعالجة المبيضة أقل بكثير من الجرعات المستعملة في موانع الحمل

تخلخل العظام

- * ينقص الإستروجين عن الانشغال العظمي ولكنه لا يؤثر على لشكل العظم.
- * ينقص الإستروجين من تواتر كسر العظم (التظلم الغضبي المحتوي على الكالسيوم 1200g/مليغ يومياً) وتأمين عمل الوزن كبطء أيضاً من فقد العظمي.
- * يجب البدء بالعلاج بالإستروجينات خلال 2-3 سنوات من انقطاع الحيض وأكبر من ذلك إن أمكن.



فعل محرك وعائي

- تعيد الإستروجينات التوعية
- الراجعة على السبيل الوعائي
- على إفراز النورامينرين ما يودي
- للتناقص تواتر الهجمات الصاخشة

السبيل البولي التناسلي

- تعاكس الحالة بالإستروجين ظهور الأشجار
- والهمل والإفليل والثالث الثاني

الشكل 2.25

قواعد الإعاضة الأستروجينية بعد الحيض

القفوية، ولذلك تعمل التأشهرات الضائرة في المعالجة المعوضة بالإستروجين لأن تكون أقل شدة من التأثيرات الجانبية عند النساء اللواتي يتناولن الإستروجين من أجل منع الحمل. [إن إعطاء الإستروجين بالصفات عبر الجلد فعال أيضاً في معالجة الأعراض التالية للحيض، يعالج تخلخل العظم بشكل فعال بالإستروجين، ولكن أدوية أخرى مثل Atenolone يجب أن تعطى كخط أول قبل الإستروجين. (في الصفحة 337 ملخص لبعض الأدوية المفيدة في معالجة تخلخل العظم.)

2. قصور الغدد التناسلية الأولى: تحاكي المعالجة بالإستروجين فعل الإفراز الدوري الطبيعي، وتُشترط عادة مع البروجستينات لتستعمل كبدل لتبني تطور الصفات الجنسية الثانوية عند الفتيات (11-13 سنة) المصابات بقصور غدد تناسلية. إن استمرار المعالجة مطلوب بعد إتمام النمو.

C. الحرائك الدوائية

1. الإستروجينات الطبيعية: تمتص هذه المواد ومشتقاتها المستمرة أو المتفرقة بسهولة من السبيل الهضمي والجلد والأغشية المخاطية. يستقلب الإسترايول بسرعة عند إعطائه فمياً بالإنزييمات الميكروومية الكبدية. يتوافر الإسترايول حالياً على شكل مسحوق وهو ذو توافر حيوي أفضل. على الرغم من وجود استقلاب بالمرور الأولي إلا أنه ضعيف من أن ينقص ضافية الدواء عند أخذه فمياً.

2. مضاهيات الإستروجين التركيبية: تمتص هذه المركبات مثل الإيثيل إسترايول والميسترايول على نحو جيد بعد إعطائها الفموي أو عبر الجلد أو الأغشية المخاطية. يتم نزع الميثيل الميسترايول بسرعة إلى إيثيل إسترايول الذي يستقلب في الكبد والأنسجة المحيطة بشكل أيضاً عن الإستروجينات الطبيعية. تخزن هذه المضاهيات في السمين الشحمي لأنها ذوابة بالشمع وتتحرر منه ببطء، وبالتالي تمتلك الإستروجينات التركيبية فعلاً أطول وفاعلية أعلى بالمقارنة مع الإستروجينات الطبيعية.

3. الاستقلاب: تنقل الإستروجينات في الدم مرتبطة مع ألبومين الحامل أو الفلوبولين الرابط للهرمون الجنسي. وكما ذكر سابقاً فإن التوافر الحيوي للإستروجينات التي تؤخذ فمياً منخفض نتيجة الاستقلاب الممر الأولي في الكبد. لانتفاص استقلالها بالمرور الأولي فقد تعطى هذه الأدوية على شكل لصقات عبر الجلد أو جيل موضعي أو مستحلب أو داخل أنفيل أو حقناً. وتعرض الإستروجينات للهدركسة بالكبد فتتحوّل إلى مشتقات تفرز بعد ذلك مع الفلوكورونيد أو السلفا. وتخضع الأدوية ومستقلباتها لإطراح صفراوي ثم يعاد امتصاصها عبر الدوران المعوي الصفراوي، وتفرح المنتجات المعاطلة في البول. [قد تزداد مستويات الإستروجين المصلية عند المصابات بأذية كبدية نتيجة نقص الاستقلاب، مما يؤدي إلى التأثير عند الذكور وعلامات فرط الإستروجين عند الإناث.]

D. التأثيرات الضائرة

النفان والقيء هما أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً للمعالجة بالإستروجين. قد يحدث



سرطان الثدي

نزف رحمي بعد الضهي بإضافة إلى مشاكل خثارية صمية، واحتشاء عضلة القلب بالإضافة إلى حدوث سرطان الثدي وباطن الرحم. (يمكن إنقاص خطر حدوث سرطان باطن الرحم بإعطاء بروجيستين مع المعالجة بالإستروجين،) يظهر الجدول 3-25 تأثيرات أخرى للمعالجة بالإستروجين. Diethylstilbestrol هو إستروجين غير ستيرويدي تركيبى وبعد سببا محتملا للسرطانة رائية الخلايا في عنق الرحم أو المهبل عند البنات المولودات لنساء أخذن الدواء خلال الحمل.

III. معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية (SERMs)

هي صنف جديد من المركبات المرتبطة بالإستروجين. وقد صنفت في الماضي العديد من العوامل كمضادات للإستروجين، وبالتالي هناك بعض الالتباس. يحتفظ بمصطلح SERMs للمركبات التي تتداخل مع مستقبلات الإستروجين ولها تأثيرات مختلفة على أنسجة مختلفة، فهي تمتلك فعلا انتقائيا مقلداً أو معاكساً وذلك وفقاً لنمط التسيج. فمثلاً، التاموكسيفين هو معاكس للإستروجين في نسيج سرطان الثدي ولكن بإمكانه أن يسبب فرط تسج في بطانة رحم بفعله المقلد الجزئي في الرحم. ومن معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية الأخرى: Toremilene و Raloxifene كما أن Clomiphene يصنف ضمن هذه المجموعة أحياناً.

A. تاموكسيفين Tamoxifen

يعد هذا الدواء الأول من بين مركبات SERMs، ويتنافس مع الإستروجين الطبيعي على الارتباط بمستقبل الإستروجين في نسيج الثدي، ويستعمل حالياً في المعالجة الملطفة لسرطان الثدي المنتقل عند النساء في سن الضهي. وقد يستعمل أيضاً كعلاج إضافي بعد استئصال الثدي أو التشعيع وتخفيض احتمال سرطان الثدي عند النساء عائلات الخطورة. [ملاحظة: الإستروجينات تبه نمو الثدي الطبيعي، ولذلك ليس من المدهش أن تراجع بعض أورام الثدي بعد المعالجة بالتاموكسيفين.] تتضمن التأثيرات الضائرة الشائعة للتاموكسيفين الهبات الساخنة والغثيان، وقد يحدث عدم انتظام الحيض ونزف مهبلي، وقد ذكر حدوث فرط تسج وخيانات في البطانة الرحمية بسبب تأثير الإستروجين عليها وذلك عند النساء اللواتي يدومن على التاموكسيفين معاً دفع للتوصية بتحديد مدة المعالجة بهذا الدواء في بعض الاستطيات.

B. رالوكسيفين Raloxifene

هو من الجيل الثاني لـ SERMs، وذو علاقة مع التاموكسيفين، ويعتمد استعماله العلاجي على قدرته على إنقاص الارتشاف العظمي والقلب العظمي الإجمالي. حيث يزيد الكثافة العظمية وينقص كسور العظام (الشكل 4-25). وخلافاً للإستروجين والتاموكسيفين، فإن تأثير الرالوكسيفين على كثافة العظام الكوليمسترويل أو معدوم ولذلك فهو لا يؤهب لسرطان الرحم. الرالوكسيفين يخفض الكوليسترول الإجمالي وLDL في المصل ولكن لا يؤثر على HDL أو الشحوم الثلاثية، وحتى اليوم لم تبدي التجارب السريرية الأخيرة أي انخفاض مهم في الحوادث الإكليلية باستعمال الرالوكسيفين. يستعمل الدواء حالياً لمعالجة تخلخل العظم عند النساء بعد الضهي والوقاية منه. كما ينقص الرالوكسيفين من وقوع سرطان الثدي الغازي عند النساء بعد الضهي. (في الوقت الحاضر، أوصت الهيئة الاستشارية لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية باستعمال الرالوكسيفين للوقاية من سرطان الثدي عند النساء عائلات الخطورة بعد سن الضهي.)



الانصمام الخثاري



احتشاء عضل القلب



صداع



وذمة محيطية



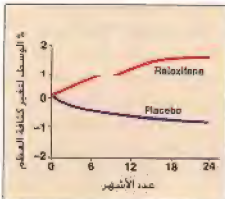
فرط ضغط الدم



غثيان

الشكل 3.25

بعض التأثيرات الضائرة للمشاركة للمعالجة بالاستروجين.



الشكل 4.25

تزداد الكثافة العظمية المركبة بالرالوكسيفين عند النساء بعد الضهي.

1. **الحرائك الدوائية:** يمتص الدواء بسهولة عن طريق الفم، ويتركز بالغلوكونيد بسرعة عبر الاستقلاب بالمرور الأولي. ويرتبط أكثر من 95% منه ببروتينات البلازما. ويمعر الدواء ال أصلي ومستقبلاته المقترنة الدورة المعوية الكبدية. الطريق الأولي للإطراح هو عبر الصفراء ثم البراز.

2. **التأثيرات الضائرة:** من التأثيرات الضائرة الشائعة الهبات الساخنة وتشنج عضلات الساق. وكما في الإستروجينات والتاموكسيفين، فإن استعمال الراكسيفين يزيد اختطار الخثار الوريدي العميق والانضمام الرئوي وخثار الوريد الشبكي في العين. ويجب اجتناب الدواء عند النساء الحوامل أو اللواتي قد يصبحن حوامل. وعند النساء اللواتي لديهن قصة سابقة أو حالية لحوادث خثارية صمية وريدية، يمكن أن يؤدي استعماله مع الكلوربوترامين إلى نقص امتصاصه بنسبة 80%، ولذلك يجب عدم أخذ هذه الأدوية معاً. بينت دراسة واحدة فقط أن الراكسيفين ينقص زمن البروثرومين بنسبة 10% عند المرضى الذين يتناولون الوارفارين، لذلك من الحكمة مراقبة زمن البروثرومين عند هؤلاء الأشخاص.

C. توريميفين Toremifene

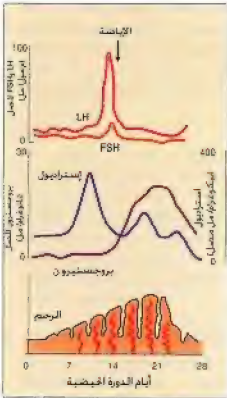
هو مركب SERM ذو خصائص وتأثيرات جانبية مشابهة للتاموكسيفين، لا يوجد معطيات حول اختطار فرط تصنع العظام الرحمية وسرطان باطن الرحم. ينحصر استعماله لدى النساء بعد انقضاء المصابات بسرطان الثدي انتقالي.

D. كلوميفين Clomiphene

يعمل كمقلد جزئي للإستروجين ويؤثر على التغذية الراجعة السلبية للإستروجينات على الوطاء، فيزيد إفراز GnRH وموججات الغدد التناسلية مؤدياً إلى تنبيه الإباضة. فقد استعمل الدواء بنجاح لمعالجة العقم المترافق بدورات لاإباضية، ولكنه غير فعال لدى النساء اللواتي لديهن خلل إباضة نتيجة قصور تخامي أو قصور مبيضي. تأثيراته الضائرة مرتبطة بالجراحة وتتضمن صداعاً وغثياناً وهبات وعائية حركية واضطرابات في الرؤية وضخامة مبيضية.

IV. البروجيستينات Progestins

البروجسترون هو البروجيستين الطبيعي، ويتم إنتاجه استجابة للهرمون المأون LH عند كل من الإناث (يفرز من الجسم الأمفر خصوصاً خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية، ومن المشيمة) والذكور (يفرز من الخصيتين). ويتم تركيبه أيضاً في قشر الكظر عند كلا الجنسين. وعند الإناث يعزز البروجسترون تطور البطانة الإفرازية لتتهيأ لتعشيش جنين جديد. إن المستويات العالية من البروجسترون المتصاعدة خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية (الطور اللوتيني) تثبط إنتاج موجهة الغدد التناسلية وبالتالي تثبط الإباضة. فإذا حدث حمل، يستمر إفراز البروجسترون محافظاً بذلك على بطانة رحمية بحالة ملائمة لاستمرار الحمل ومنقضاء من التقلصات الرحمية. أما إذا لم يحدث حمل، يتوقف إطلاق البروجسترون من الجسم الأمفر على نحو مفاجئ، وهذا الانحطاط في مستوى البروجسترون يهبط بدء الطمث، (يلغص الشكل 5-25 الهرمونات المنتجة أثناء الدورة الطمثية.) تمارس البروجيستينات أية فعلها بأسلوب مشابه للهرمونات الستيرويدية الأخرى، فهي تسبب: 1) ازدياد الغليكوجين الكبدية - ربما عبر آلية يتواسطها الأنسولين؛ 2) انخفاض عود امتصاص الصوديوم في الكلية نتيجة تنافسه مع الألدوستيرون على مستقبله القشري الممدني؛ 3) زيادة حرارة الجسم عبر آلية مجهولة؛ 4) نقص بعض الحوض الأمينية البلازمية، و 5) ازدياد



الشكل 5.25

الدورة الطمثية مع المستويات البلازمية للهرمونات النخامية الخبيضية مع مخطط تمثلي لتغيرات المورفولوجية للبطانة الرحمية. FSH = الهرمون للنبيه للجرسيد، LH = الهرمون المأون.

إطراح الآزوت البولي.

A. الاستعمالات العلاجية للبروجيستينات

تشمل الاستعمالات السريرية الرئيسية للبروجيستينات تصحيح العوز الهرموني ومنع الحمل، حيث يستعمل عموماً مع الإستروجينات، إما بالمشاركة أو بطريقة متتالية، لا يستعمل البروجيسترون بحد ذاته كعلاج على نحو واسع وذلك بسبب استقلاله السريع الذي يؤدي إلى انخفاض توافره الحيوي، أما البروجيستينات التركيبية المستعملة في منع الحمل فهي أكثر ثباتاً نحو الاستقلاب بالحرور الأولي مما يسمح بجرعات أخفض عبر الفم، تتضمن هذه العوامل: نورثيندرون، نورثيندرون أسيتات، نوجيستريل، ليفونورجيستريل، ديسوجيستريل، نورجيسيمات، وديوسجائيرتون، ومعظم البروجيستينات التركيبية المستعملة في مانعات الحمل الفموية (مثل: نورثيندرون، نورثيندرون أسيتات، نوجيستريل، ليفونورجيستريل) هي مشتقة من 19-نورتيستوستيرون وتملك بعض العالقة الأندروجينية نظراً لتهيئتها المشابهة للنيتوستيرون. ميذوكسي بروجيسترون أسيتات هو مانع حمل حقناً، أما الشكل الفموي فهو مكون بروجيستيبي للمعالجة الهرمونية المعيشة بعد انقضي. الاستعمالات السريرية الأخرى للبروجيستينات هي السيطرة على النزف الرحمي الناجم عن الخلل الوظيفي، ومعالجة عسرات الطمث، وتدير التباؤ بفائدة الرحم (الإنوميتريوز).



الشكل 6.25

بعض التأثيرات الضائرة للمعالجة بالبروجيستين

B. الحرائك الدوائية

يمتص مستعصر مسحوق البروجيسترون بسرعة بعد إعطائه بالطريق الفموي. وهو ذو عمر نصفي قصير في البلازما، ويستقلب بشكل كامل تقريباً في الكبد، وي طرح مستقلبه المرتبط بحمض الغلوكوني عبر الكلية. تستقلب البروجيستينات التركيبية بشكل أبطأ. ويعطى الميذوكسي بروجيسترون أسيتات عضلياً أو تحت الجلد، ويدوم تأثيره ثلاثة أشهر. أما البروجيستينات الأخرى فيستمر فعلها من يوم إلى ثلاثة أيام.

C. التأثيرات الضائرة

تتضمن التأثيرات الضائرة الرئيسية المراقبة لاستعمال البروجيستينات: الصداع والاكتئاب وكسب الوزن وتغيرات في الرغبة الجنسية (الشكل 6-25). بعض البروجيستينات مثل مشتقات 19-نورتيستوستيرون لها فعالية أندروجينية وإمكاناتها أن تزيد نسبة LDL إلى HDL وتسبب البعد (حب الشباب) والشعرانية. أما البروجيستينات الأقل أندروجينية كالتورجيسيمات والديوسجائيرتون فقد تكون مفضلة عند النساء المصابات بالبعد، يمكن أن يترافق ميذوكسي بروجيسترون أسيتات الذي يعطى حقناً بزيادة خطر حدوث تخلخل العظم مما دفع إلى التوصية بتحديد مدة استعماله.

D. مضادات البروجيستين Antiprogesterin

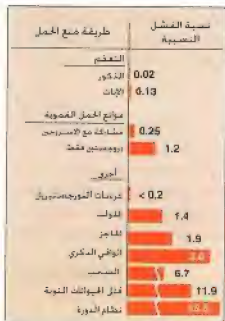
ميفيبريستون Mifepristone (المعروف أيضاً بـ RU 486) هو معاكس للبروجيسترون ذو فعالية مثبطة جزئية. لاحظ أن الميفيبريستون يمتلك فاعلية مضادة للسيتيرويدات القشرية السكرية. يؤدي إعطاء هذا الدواء للنساء في مرحلة مبكرة من العمل إلى إجهاض الجنين في معظم الحالات (94%) وذلك نتيجة لتأثيره على البروجيسترون وتراجع hCG. التأثيرات الضائرة الرئيسية هي النزف الرحمي المهم واحتمال حدوث إجهاض غير تام، ولكن إعطاء الميزوبروستول فموي أو داخل المهبل بعد جرعة فموية مفردة من الميفيبريستون ينهي الحمل بشكل فعال. الـ Mifepristone هو حالياً قيد التجربة لتحري فائدة استعماله كمانع حمل فموي ومانع حمل إسعافي.

V. موانع الحمل



الشكل 7.25

مقارنة استعمال موانع الحمل بين النساء في USA بأعمار 15-44 عاماً.



الشكل 7.25

مقارنة لنسبة الفشل بين الطرق المختلفة لمنع الحمل. يشير العمود الطويل إلى نسبة الفشل الأعلى أي-أي حدوث حصول أكثر.

الأدوية التي تقص من الإخصاب تعمل وفق آليات مختلفة، كمنع الإباضة، واضعاف تكوين أو بلوغ الأعراس، أو التأثير على الحمل. وفي الوقت الحالي، يعد التأثير على الإباضة التداخل الفارماكولوجي الأكثر شيوعاً للوقاية من الحمل (الشكل 7.25).

A. الأصناف الرئيسية لموانع الحمل

1. **الحبوب المشتركة:** المنتجات الحاوية على الإستروجين والبروجسترون هي النوع الأكثر شيوعاً لحبوب منع الحمل الفموية. تحتوي الحبوب المشتركة وحيدة الطور على جرعة ثابتة من الإستروجين والبروجستين تغطي على مدى 21 يوماً، أما مانعات الحمل الفموية ثلاثية الطور فتحاول محاكاة الدورة الطبيعية عند الأنثى وتحتوي جرعة ثابتة من الإستروجين مع جرعات متزايدة من البروجستين وتمتد على ثلاث فترات كل منها سبعة أيام. وفي كلا النوعين من مانعات العمل الفموية المشتركة تؤخذ الحبوب لمدة 21 يوماً يليها تناول لدواء غفل. حيث يحدث نزف بسبب المسحب في الفترة الخالية من الهرمونات. [لاحظ أن الإستروجينات الأكثر استخداماً الموجودة في حبوب منع الحمل المشتركة هي الإيثيل إستراديول والميستراول. أما البروجيستيئات الأكثر استخداماً فهي نورثينديرون، نورثينديرون أسيتات، نورجيسترل، ليفونورجيسترل، ديزوجيسترل، نورجيستيما، دروسيايرونين.] إن هذه المستحضرات ذات فعالية عالية في منع الحمل (الشكل 8-25). إن استعمال مانع حمل ذو دورة مديدة (84 حبة فعالة تتبع بدواء غفل لسبعة أيام) يقلل من حدوث نزف المسحب. كما يوجد مستحضر مانع للحمل مستمر (تؤخذ الحبات الفعالة 96 يوماً في السنة).

2. **اللقاحات عبر الجلد:** وهي بديل لمانعات العمل الفموية المشتركة، وتحتوي اللقاحات على إيثينيل إستراديول ونورجيسترين، وتوضع لقاحاً واحدة كل أسبوع لمدة ثلاثة أسابيع على البطن أو أعلى الذراع أو على الإليتين. أما الأسبوع الرابع فلا توضع فيه أي لقاح، فيحدث نزف المسحب. إن اللقاحات عبر الجلد لها فعالية مماثلة لفعالية مانعات العمل الفموية، إلا أنها أقل فعالية عند النساء اللواتي يزيد وزنهن عن 90 كغ. أما مضادات الاستطباب والتأثيرات الضائرة للقاحات فهي مماثلة للمانات الفموية. أشارت الدراسات الأخيرة أن التعرض الإجمالي للإستروجين باستعمال اللقاحات على الجلد أكبر بـ 60% من ذلك المشاهد مع مانعات العمل الفموية الإستروجينية ذات الجرعة 35 مكغ. إن التعرض الزائد للإستروجين قد يزيد اختطار الحوادث الضائرة كالانصمام الخثري.

3. **الحلقة المهبلية:** وهي خيار إضافي، وتحتوي على إيثينيل إستراديول وأيتوجيسترل. توضع الحلقة في المهبل وتترك في مكانها لمدة ثلاثة أسابيع، ويتم إزالتها في الأسبوع الرابع فيحدث نزف المسحب. هذه الحلقة لها فعالية وموانع استعمال وتأثيرات ضائرة مشابهة لمانات العمل الفموية، ولكن يحدث من سقوطها من مكانها.

4. **حبوب البروجيستين فقط:** هي منتجات حاوية على البروجيستين فقط (عادة النورثينديرون أو النورجيسترل، وتدعى الحبة الصغيرة mini-pill)، وتؤخذ يومياً وفق برنامج مستمر، وذلك بجرعة منخفضة. إلا أن هذه المستحضرات أقل فعالية من الحبوب المشتركة (الشكل 8-25)، وقد تسبب عدم انتظام في الدورة الطبيعية أكثر مما تسببه المستحضرات المشتركة. إن حبوب البروجيسترون ذات تغل

محدود بسبب القلق حول احتمال حدوث الحمل أو عدم انتظام الحيض. إن جيبوب البروجيستيرون قد تعطى للمرضعات (خلافًا للإستروجين فإن البروجيستيرون ليس لها تأثير على إنتاج الحليب)، أو اللواتي لا يتحملن الإستروجين، أو اللواتي يندخن ولديهن موانع أخرى لاستعمال المركبات الحاوية على الإستروجين.

5. **زروعات البروجيستيرون:** بإمكان زرعها تحت الجلد، في الطرف العلوي، الحاوية على إيثونوجيستريل أن تمنع الحمل لمدة طويلة—ثلاث سنوات تقريباً. وتماثل هذه الطريقة في معاليتها التعقيم، إلا أن تأثيرها يزول كاملاً بعد استئصالها جراحياً، ولا تعتمد هذه الطريقة على تعاون المريضة، وهذا يقترح بشكل جزئي نسبة الفشل المنخفضة لها. التأثيرات الجانبية الرئيسية هي النزف الطمثي غير المنتظم والصداع.

6. **أجهزة البروجيستيرون داخل الرحم:** الأجهزة داخل الرحم التي تحرر الليفونورجيستريل تقدم وسيلة فعالة جداً لمنع الحمل على المدى البعيد (خمس سنوات)، وهي مناسبة لمنع الحمل عند النساء اللواتي لديهن طفل واحد على الأقل وليس لديهن قصة داء حوضي التهابي أو حمل هاجر.

7. **منع الحمل بعد الجماع:** إن الاحتمال الإجمالي للحمل بعد لقاء جنسي بدون وجود منع حمل مبيّن في الشكل 9-25. إن منع الحمل بعد الجماع أو ما يسمى بالإسعافي ينقص احتمال الحمل بين 0.2-3%. وتستهلك جرعات عالية من البروجيستيرون (مثلاً 0.75 ملغ من ليفونورجيسترول) أو جرعات عالية من الإستروجين (100 مكغ من إيثايل إستراديول) + البروجيستيرون (0.5 ملغ من ليفونورجيسترول) حيث تعطى خلال 72 ساعة من الجماع غير المحمي (حبة بعد صباح الجماع)، يليها جرعتان بعد 12 ساعة، ولأجل الحصول على الفعالية القصوى يجب أن يطبق منع الحمل الإسعافي بأسرع ما يمكن بعد الجماع غير المحمي، إن أنظمة منع الحمل الإسعافي الحاوية على بروجيستيرون فقط هي بشكل عام أفضل تحملاً من الأنظمة المشتركة الحاوية على الإستروجين والبروجيستيرون معاً. ويمكن أيضاً استعمال جرعة مفردة من ليفنيريستون لمنع الحمل الإسعافي.

B. آلية الفعل

إن آلية فعل موانع العمل هذه ليست مفهومة بشكل كامل. من المحتمل تؤدي إعطاء مشاركة بين الإستروجين والبروجيستيرون على مدى ثلاثة أسابيع إلى تثبيط الإباضة. لاحظ أن الإستروجين يمارس تثبيط راجع لإطلاق و FSH من الغدة النخامية، وبذلك يمنع الإباضة. البروجيستيرون أيضاً يثبط LH ويسبب تسبب مخاطية عنق الرحم مانعاً بذلك من دخول الطفاف. إن سحب البروجيستيرون يثبط النزف الطمثي خلال الأسبوع الذي يعطى فيه الدواء المغفل.

C. التأثيرات الضائرة

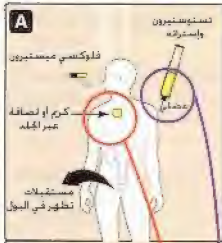
يعتقد أن معظم التأثيرات الضائرة تنجم عن مركب الإستروجين، ولكن التأثيرات القلبية الوعائية تعكس تأثير كل من الإستروجين والبروجيستيرون. إن وقوع التأثيرات الجانبية بموانع العمل القموية منخفض نسبي ويتم تحديده بالمركبات نوعية وبالمشاركات النوعية المستعملة.



الشكل 9.25

خطر حدوث الحمل بعد جماع غير محم عند زوجين شابين في العمد الثالث من العمر.

A. آلية الفعل



B. الاستعمالات العلاجية

1. تأثيرات أندروجينية، تستعمل الستيرويدات الأندروجينية عند الذكور الذين يعانون من إفراز غير كاف للأندروجين. (قد يكون قصور الغدة التناسلية ناتجا عن خلل وظيفي في الخصية (قصور تناسلي أولي) أو عن قصور الوطاء أو النخامي (قصور تناسلي ثانوي)، وفي كلا الحالتين تستطب المعالجة بالأندروجين.)

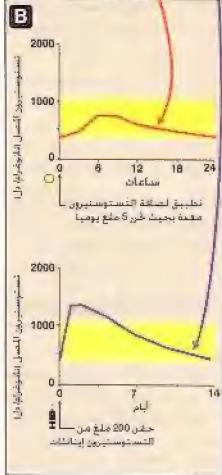
2. تأثيرات إيقظانية، يمكن استعمال الستيرويدات الابتنائية لمعالجة تخلخل العظم النقيضي والهزال المزمن المرافق للأيدز أو السرطان، كما قد يستعمل كملاصق إبطائي في الحروق الشديدة ولتجديد الشفاء من الجراحة أو الأمراض المضطربة المزمنة.

3. إنبات بطانة الرحم، داناأوز هو أندروجين خفيف يستعمل لمعالجة إنبات بطانة الرحم (النمو المنتفخ لبطانة الرحم) والداء الليفاني الكيسي في الثدي، وهو يثبط تحور LH وFSH ولكنه لا يؤثر على الأروماتاز. من التأثيرات الضائرة: كسب الوزن، العُد، صغر حجم الثدي، ازدياد عمق الصوت، وازدياد الرغبة الجنسية، وازدياد نمو الأشعار. ولقد تبين أن الداناأوز يكبت أحيانا وظيفية الكظر.

4. استعمال غير مصادق عليه، تستعمل الأندروجينات الستيرويدية لزيادة كتلة الجسم والقدرة العضلات والتحمل عند الرياضيين وبقاء الأجسام (انظر أدناه). وفي بعض المنشورات الشائعة، وُصف DHEA (وهو طليعة للستيستيرون والإنسترون) كهرمون مضاد للشيخوخة وأنه "يمزج الأداء". ونتيجة لتوافره في مخازن الألفية الصحية فقد أُسي استعمال هذا الدواء، لا توجد دليل حاسم على أنه يبطئ الشيخوخة، ولكنه يحسن الأداء بجرعاته العلاجية العادية.

C. الجراثك الدوائية

1. Testosterone: هو دواء غير فعال عن طريق الفم بسبب تعطله باستقلاب المرور الأولي. وكما هي حال الستيرويدات الجنسية الأخرى، يمتص الستيستيرون بسرعة ويستقلب في الكبد وأنسجة الأخرى إلى مركبات عاطلة نسبيا أو كليا والتي تخرج في البول بشكل رئيسي. يعطي الستيستيرون وإسترونه C17 (كالستيستيرون) سايبيونات أو إيناتات) حقنا عضليا. (لاحظ أن إضافة الشحم المؤسّر يجعل الهرمون أكثر ذوبانا في الشحم فيزيد مدة فعله.) تتوافر أيضا لصاقات عبر الجلد وعلامات موضعية التطبيق وأقراص شرجية، يبين الشكل 11-25 المستويات المصلية



الشكل 11-25

A. إعطاء ومصير الأندروجينات.

B. تراكيز الستيستيرون المصلية بعد إعطاء الحقن أو اللصاقة عبر الجلد عند الرجال النصابين بقصور الغدة التناسلية. المساحة الصفراء تشير إلى الحدود المنخفضة والعليا للصالح الطبيعي.

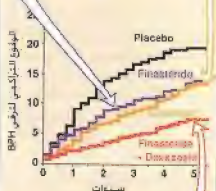
معاكسات ألفا 1 الأدرينية

- ين كلاً من Tamsulosin و Doxazosin و Terazosin يفرج انسداد المثانة بزيادة تدفق البول.
- البروستاتية هي الحالة البروستاتية وعقد المثانة.
- الموهنة وهبوط ضغط الدم هما من التأثيرات الجانبية الأكثر أهمية.

منبهات 5 ألفا-ريدكتاز

- تعمل Dutasteride و Finasteride بزيادة حجم غدة البروستات، يحتاج إلى معالجة لمدة 6 - 12 شهراً قبل أن تنقص حجم البروستات بشكل كافٍ وتحسن الأعراض.

- التأثيرات الجانبية الرئيسية: نقص الشهية وخلل وتليفي في العرق والتعوط.



المشكلة العلاجية

- في المشاركة العلاجية بمعاكسات ألفا 1 الأدرينية مع منبه 5 ألفا-ريدكتاز تنقص على نحو كبير من أعراض BPH كالاحتباس البولي الحاد والتسلسل البولي والقصور الكلوي والاضطرابات المزاجية.

الشكل 12.25

معالجة فرط تنسج البروستاتة السليمة (BPH).

للتستوستيرون التي يتم الوصول إليها بالحقن أو بلصافة عبر الجلد عند الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية. إن نسبة الفعالية الأندروجينية إلى الفعالية الابتنائية للتستوستيرون وأشكاله المؤسرة هي 1:1.

2. **مشتقات التستوسترون:** تسمح إضافة الأنكلى إلى الموضع 17α في التستوستيرون بإعطاء الهرمون عبر الفم. تملك العوامل الأخرى مثل Fluoxymesterone عمراً نصفياً أطول من الأندروجينات الطبيعية في الجسم. Fluoxymesterone فعال عندما يعطى فمويًا ونسبة فعاليته الأندروجينية إلى الابتنائية هي النصف. أوكاسندرون هو مشتق تستوستيرون فعال فمويًا ونسبة فعاليته الأندروجينية إلى الابتنائية هي 3 إلى 13 أمثال تلك التي يملكها التستوستيرون. تترافق الأندروجينات المؤلفة في الموضع 17α مع تأثيرات كبدية ضائرة.

D. التأثيرات الضائرة

1. **عند الإناث:** قد تسبب الأندروجينات التذكير. مع العَد ونمو شعر الوجه، وزيادة عرق الصوت، الصلع الذكري، وتطور مقرب في العضلات، قد يحدث أيضاً عدم انتظام طمثي. يجب أن لا يستعمل التستوستيرون عند الحامل بسبب احتمال حدوث تأثيرات مذكورة عند الأجنة الإناث.

2. **عند الذكور:** يمكن أن تسبب الأندروجينات المفرطة الفُساح (بقاء الانتعاش Priapism) والعنانة ونقص تكوين النطاف والتتري. وقد تحدث تغيرات تجميلية كتلك التي تشاهد عند الإناث. وقد تنبه الأندروجينات أيضاً نمواً في البروستات.

3. **عند الأطفال:** قد تسبب الأندروجينات شذوذاً في الفصح الجنسي واضطرابات في النمو ناتجة عن الانغلاق المبكر للمفصليات المشاشة.

4. **تأثيرات عامة:** تزيد الأندروجينات LDL وتنقص HDL في المصل، ولذلك فهي تزيد نسبة LDL:HDL فتزيد احتمال حدوث الداء الإكليلي الباكر. قد تسبب الأندروجينات أيضاً احتباساً للسوائل ووذمات.

5. **عند الرياضيين:** إن استعمال الستيرويدات الابتنائية (مثل DHEA أو Nandrolone) من قبل الرياضيين قد يسبب انغلاقاً باكراً لنشاش في العظم الطويل والذي يوقف النمو الطولي، وقد ينتج عن استعمال الجرعات العالية من قبل الشبان الرياضيين نقصاً في حجم الخصيتين وشذوذاً كبدية وزيادة العدوانية واضطرابات مزاجية كبرى وتأثيرات ضائرة أخرى ذكرت أعلاه.

E. مضادات الأندروجينات Antiandrogens

تعاكس مضادات الأندروجينات فعل الهرمون الذكري من خلال تدخلها في تركيب الأندروجينات أو بحصار مستقبلاتها. فمثلاً، الجرعات العالية من الكيتوكونازول (المضاد للفطور) تثبط العديد من إنزيمات السايكوتروكوم P450 المشاركة في تركيب الستيرويدات. Finasteride و Dutasteride هي أدوية تستعمل في معالجة ضخامة البروستات الصلبة، وتثبط 5 ألفا-ريدكتاز (الشكل 12-25)، مما يؤدي إلى تناقص تشكل DHT في البروستات، وبالتالي تناقص حجم البروستات. تعمل مضادات الأندروجينات مثل الفلوتاميد كمنبهات تناقصية للأندروجينات في الخلية المستهدفة. يستعمل الفلوتاميد لمعالجة سرطانات البروستات عند الذكور. وهناك اثنين من مضادات الأندروجين القوية: Bicalutamide و Nilutamide والتي تعطى فمويًا لمعالجة سرطانات البروستات الانتقالية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.25. يجب أن يحذر الرياضيون الشباب الذين يستخدمون استئمان الأندروجين أن يحذروا حول التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية.

ولكن، أي مما يلي لا يعد مشكلة؟

- A. زيادة الكتلة العضلية.
- B. حدوث فقر دم نتيجة فشل نقي العظم.
- C. سلوك عدواني مفرط.
- D. نقص تكوين التلغاف.
- E. قزامة.

2.25. امرأة، 70 عاماً، عولجت بـ Raloxifene من أجل تخلخل العظم. قد تتعرض هذه المرأة لزيادة اختطار أي مما يلي:

- A. سرطان الثدي.
- B. سرطان الرحم.
- C. خثار وريدي.
- D. التهاب مهبل ضموري.
- E. فرط كوليستيرول الدم.

3.25. امرأة عمرها 29 عاماً فشلت في أن تصبح حاملاً بعد سنتين من زواجها بقاء جنسي غير محمي. أي مما يلي يعد فعالاً في معالجة العقم الناجم عن ميووت لا إباضية؟

- A. مشاركة الإستروجين مع البروجيستيرون.
- B. الإستروجين لوحده.
- C. الكلوميدين.
- D. الرالوكسيفين.

4.25. أي من الأدوية التالية غير ملائم في معالجة تخلخل العظم؟

- A. (DHEA) Dehydroepiandrosterone.
- B. Estradiol.
- C. Tamoxifen.
- D. Mestranolone.
- E. Mestranol.

5.25. إن المعالجة الإستروجينية المعبضة عند النساء:

- A. تستعيد فقدان العظمي المراهق لتخلخل العظم.
- B. قد تعرض هبات ساخنة.
- C. قد تسبب التهاب مهبل ضمورياً.
- D. تكون أكثر فعالية إذا بدء بها عند ظهور العلامات الأولى للضمور.
- E. تتطلب جرعات من الإستروجين أعلى من تلك الموجودة في المعالجة بموانع الحمل النوية.

الجواب « B ». الإستروجينات الستيرويدية تثبه نقي العظم. عند استعمالها في معالجة فقر الدم وتكون الأضراس، وتبين حل محلها جميع الجابات الأخرى محتملة نتيجة إساءة استعمال الأندروجين.

الجواب « C ». خلافاً للإستروجين فإن التاموكسيفين والرالوكسيفين لا تزيد من وقوع سرطان الثدي والرحم. الرالوكسيفين يخفف الكوليستيرول. أما وقوع التهاب المهبل الضموري فهو متعاقل لما يحدث مع العلاج القل.

الجواب « D ». الكلوميدين هو SERM يزيد إفراز GnRH ويؤجج الغدة النخامية من خلال التليط الرابع السفلي الناج عن الإستروجين. لذلك المعالجة الأخرى تأثيراً معاكساً.

الجواب « D ». النورلينديرون هو بروجيستيرون وليس له تأثير على الارتشاف العظمي. بينما يمكن للإسترايول والتاموكسيفين والبيسترانول (إستروجينات تركيبية) أن تنقص ارتشاف العظم كما يفعل DHEA (أندروجين تركيبية) الذي يتحول إلى تستيرون في الجسم.

الجواب « D ». ينقص الإستروجين فقدان العظم المرتبط بالشيخوخة ولكنه لا يستعيد العظمان العظمي. كما ينقص الأمراض البولية الحركية مثل الهبات الساخنة وأعراض الضمور مثل التهاب المهبل الضموري. إن جرعات الإستروجين في موانع الحمل الهرمونية هي أعلى من جرعات الإستروجين المستعملة في المعالجة الإستروجينية المعبضة.

١. نظرة عامة

تتألف غدة الكظر من القشر واللب. يفرز اللب الإبينفرين، أما القشر -وهو موضوع هذا الفصل- فيصنع ويفرز صنفين رئيسيين من الهرمونات الستيرويدية -الستيرويدات القشرية الكظرية (السكرية والمعدنية، الشكل 1-26)، والأندروجينات الكظرية. يُقسم قشر الكظر إلى ثلاث مناطق تصطنع ضرورياً مختلفة من الستيرويدات انطلاقاً من الكوليستيرول ومن ثم يفرزها (الشكل 2-26). تنتج المنطقة الخارجية الكبيبية الستيرويدات القشرية المعدنية (مثل الألدوستيرون) التي تكون مسؤولة عن تنظيم استقلاب الملح والماء. يتم تخليق إنتاج الألدوستيرون بشكل رئيسي من قبل جهاز الرينين أنجيوتنسين (ص 216). تصطنع المنطقة الحزمة المتوسطة الستيرويدات السكرية (مثل الكورتيزون) المسؤولة عن الاستقلاب الطبيعي ومقاومة الكرب. تفرز المنطقة الشبكية الستيرويدات الأندروجينية الكظرية (مثل DHEA ديهيدرو إيبي أندروستيرون). يتم ضبط إفراز المنطقتين الداخليتين، و -إلى درجة مساهمة المنطقة الخارجية، من قبل الموجة القشرية (ACTH) الذي يتحرر استجابة للهرمون المطلق للموجة القشرية الوطائية (CRH). تعمل الكورتيكويدات السكرية كمثبطات لاجعة لإفراز الموجة القشرية و CRH. تستعمل هرمونات قشر الكظر في المعالجة المعیضة، وفي معالجة وتدير الربو والأدواء الالتهابية مثل التهاب المفاصل الرثاسي، وفي معالجة التفاعلات الأرجية الشديدة، ومعالجة بعض السرطانات.

١١. الستيرويدات القشرية الكظرية

ترتبط الستيرويدات القشرية الكظرية بمستقبلات هيدوية نووية داخل خلوية في الأنسجة المستهدفة. [المستقبل الستيرويدي القشري السكري يتوزع بشكل واسع في أنحاء الجسم، بينما ينحصر توزيع المستقبل الستيرويدي القشري المعدني في الأعضاء الإطراحية مثل الكلية والتولون والغدد اللمفاوية والعرقية]. بعد الديمرة Dimerizing ينتقل معقد هرمون-مستقبل إلى النواة حيث يرتبط، بعناصر المعزز الجورثي فيعمل كعامل تناسخ فيعطل أو يقلل المؤثرات حسب التسيج (الشكل 3-26). تحتاج هذه الآلية إلى وقت وإحداث تأثير، ولكن تأثيرات الستيرويدية القشرية السكرية الأخرى (كتداخلها مع الكاتيكولامينات لتتوسط ارتخاء العضلات القصية أو تحلل الشحم) هي تأثيرات آنية. تشرح هذه الفقرة بعض الأفعال الطبيعية وبعض آليات التأثير للستيرويدات الكظرية.

الستيرويدات القشرية الكظرية

الستيرويدات القشرية

- Betamethasone
- Cortisone
- Desoxycorticosterone
- Dexamethasone
- Fludrocortisone
- Hydrocortisone
- Methylprednisolone
- Prednisolone
- Prednisone
- Triamcinolone

مشتقات التركيب الجيوي أو وظيفة الستيرويدات القشرية الكظرية

- Aminoglutethimide
- Eplerenone
- Ketoconazole
- Metyrapone
- Mifepristone
- Spirolactone
- Trilostane

الشكل 1.26

ملخص للستيرويدات القشرية الكظرية.

A. القشرانيات السكرية Glucocorticoids

الكورتيزول هو القشراني السكري الرئيسي عند الإنسان، ويتم إنتاجه في الحالة الطبيعية أثناء النهار مع ذروة في الصباح الباكر يتبعها تراجع ومن ثم ذروة ثانوية أصغر في فترة العصر. يتأثر إفرازه بعوامل مثل الكرب ومستويات الستيرويد الدوراني. أما تأثيراته فهي عديدة ومتنوعة. وبشكل عام فإن جميع القشرانيات السكرية:

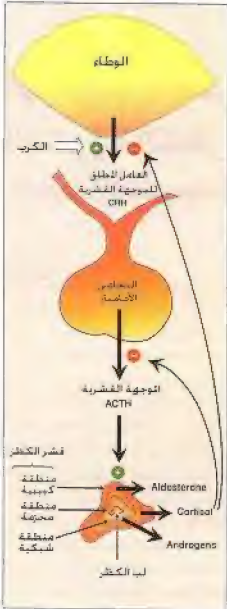
1. **تعزيز الاستقلاب الوسيط الطبيعي:** تدعم الستيرويدات القشرية السكرية استخدامات السكر من خلال زيادة قيعد الحمض الأميني من الكبد والكلية وزيادة فعالية إنزيمات استحداث السكر. كما أنها تنبه تقويض البروتين (ما عدا في الكبد) وتحلل الدسم، فتقدم بذلك كل البناء والطاقة التي يحتاج إليها لتركيبة الغلوكوز. (لاحظ أنه قد ينجم عن القصور القشري الكظري هبوط سكر الدم (مثلاً خلال فترات الكرب أو الضياع)). يحدث انحلال الدسم كنتيجة لموازنة الستيرويد القشري السكري لهرمون النمو في تأثيره على الخلايا الشحمية مسبباً ازدياد فعالية الهرمون الحساس للبياز.

2. **تزيد المقاومة للكرب:** تقوم الستيرويدات القشرية السكرية برفع مستويات غلوكوز البلازما فتزود الجسم بالطاقة المطلوبة لمقاومة الكرب الناتج عن الرضخ (الرض)، الضوف، العدوى، النزف أو الأمراض المضعفة. يمكن أن تسبب الستيرويدات القشرية السكرية ارتفاعاً معتدلاً في ضغط الدم من خلال تعزيز الفعل المقبض الوعائي للتنبهات الأدرينرجية على الأوعية الصغيرة. (لاحظ أن المصابين بقصور كظري قد يستجيبوا للكرب الشديد بحدوث هبوط ضغط الدم).

3. **تعدل مستويات الخلايا الدموية البلازمية:** تسبب الستيرويدات القشرية السكرية نقصان الأيونينات والأمسبات والوحدات والمقاويات من خلال عود توزع هذه الخلايا من البوزان إلى التسيخ اللغفاوي. وعلى العكس من ذلك، فهي تزيد المستويات الدموية للهيموغلوبين والكريات الحمراء والصقيعات والكريات البيض عديدة النوى. (لاحظ إن نقص مستويات اللغفاويات والبالعات الدورانية يعرض الجسم لنقص مقاومة الأحماج، ولكن هذه الخاصة تعد هامة في معالجة الابيضاض (راجع صفحة 473)).

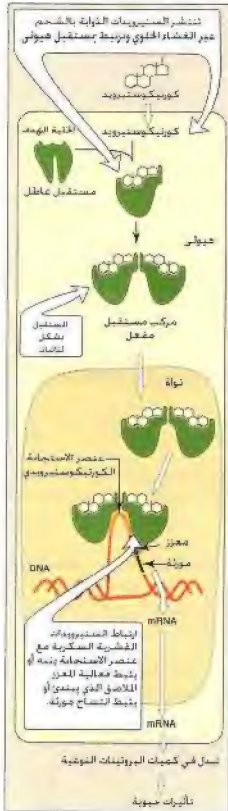
4. **تمتلك فعلاً مضاداً للالتهاب:** إن الخاصية العلاجية الأكثر أهمية للستيرويدات القشرية السكرية هي قدرتها المثيرة على إنقاص الاستجابة الالتهابية وكبت المناعة. الآلية الدقيقة معقدة وغير مفهومة تماماً، إلا أنه من المعروف أن إنقاص وتنظيم الخلايا اللغفاوية والخلايا البالعة يلعب دوراً في ذلك، كما يلعب التثبيط غير المباشر للفسفوليبيز A2 (بسبب ارتفاع lipocortin الذي تنسطة الستيرويدات) والذي يحصر إطلاق حمض الأراكيدونيك (الذي يعد طليعة البروستاغلاندينات والثوكوترينات) من الفسفوليبيدات المرتبطة بالغشاء، فينقص تركيب السيكلوأوكسيجيناز II في الخلايا الالتهابية. وينقص توافر البروستاغلاندينات، كما أن التأثير على نزغ تحبب الخلية البدينة يؤدي إلى نقص الهيستامين ونقص التفوذية الشعرية.

5. **تؤثر على المكونات الأخرى للجهاز الصماوي:** إن التثبيط الراجع لإنتاج الموجة القشرية والناتج عن ارتفاع الستيرويدات القشرية السكرية يسبب تثبيطاً إضافياً لتركيبة الستيرويد القشري السكري بالإضافة لتثبيط إنتاج الهرمون المنبه للذكور، ولكنه يزيد إنتاج هرمون النمو.



الشكل 2.26

تنظيم إفراز الستيرويدات القشرية.



الشكل 326

التنظيم الهرموني للستيرويدات السكرية.

6. يمكنها أن تؤثر في الأجهزة الأخرى: إن وجود مستويات كافية من الكورتيزول ضروري من أجل الارتشاح الكليبي الطبيعي، ولكن معظم التأثيرات الأخرى للستيرويدات القشرية تترافق بتأثيرات ضائرة لهذه الهرمونات. تثير الجرعات العالية من الستيرويدات القشرية إنتاج الحمض المعدي والبمسين وقد تقاوم القرحة. كما أن تأثيرها على الجملة العصبية المركزية يطل العالة العفائية. يمكن أن تسبب المعالجة الزمنية بالستيرويد القشري السكري فقداناً عظمياً شديداً. أما الاعتلال العضلي فيجعل المريض يشكو من الضعف.

B. القشرانيات المعدنية Mineralocorticoids

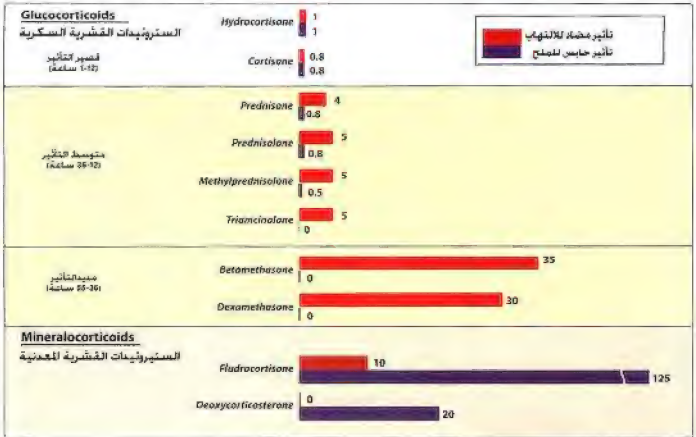
تساعد القشرانيات المعدنية على التحكم بحجم ماء الجسم وتركيز الكهارل، وخصوصاً الصوديوم والبوتاسيوم. يؤثر الألدوستيرون على الأنابيب الكلوية والأغشية الجامعة مسبباً عود امتصاص الصوديوم والبكتريونات والماء. وعلى نحو معاكس، ينقص الألدوستيرون عود امتصاص البوتاسيوم الذي يتم فقدانه مع شوارد الهيدروجين في البول. يحدث أيضاً تعزيز نمود امتصاص الصوديوم بفعل الألدوستيرون في المخاطية الهضمية والغدد اللعابية والعرقية. [لاحظ: أن ارتفاع مستويات الألدوستيرون قد يسبب القلاء ونقص بوتاسيوم الدم، فهما يسبب احتباساً للصوديوم والماء الذي يؤدي لزيادة حجم الدم وضغط الدم، يعالج فرط الألدوستيرونية بالسبيرونولاكتون]. تحتوي الخلايا التي التي يستهدفها الألدوستيرون على مستقبلات قشرانية معدنية تتداخل مع الهرمونات بأسلوب مشابه لمستقبل القشرانيات السكرية (انظر أدناه).

C. الاستعمالات العلاجية للكورتيكوستيرويدات الكظرية

ماوزت العديد من المشتقات نصف الصنعية للقشرانيات السكرية حيث تختلف في فاعليتها المضادة للالتهاب، ودرجة حبسها للصوديوم، ومدة فعلها، وهي ملخصة في الجدول 4-26.

1. المعالجة المضيفة في القصور القشري الكظري الأولي (داء آديسون): ينجم هذا المرض عن خلل وظيفي في شسر الكظر (ويشخص بنقص استجابة المريض لإعطاء الموجهة القشرية). الهيدروكورتيزون هو مثيل للكورتيزول الطبيعي ويعطى لتعويض العوز، وعدم فعل ذلك يؤدي إلى الموت. تقسم جرعة الهيدروكورتيزون بحيث يعطى ثلثاً الجرعة اليومية في الصباح وثلث بعد الظهر. [يرمي هذا النظام العلاجي إلى الحفاظ على مستويات هرمونية تقارب المستويات الطبيعية الناتجة عن التنظيم اليومي للكورتيزول حيث يسبب مستويات بلازمية أعظمية عند الساعة 8 صباحاً ثم تنخفض خلال اليوم وتبلغ أدنى مستوى حوالي الساعة الواحدة بعد منتصف الليل]. إن إعطاء الفلوروكورتيزون، وهو قشري صناعي، يمنع صتعي بيتك بعض الفعالية القشرية السكرية، قد يكون ضرورياً أيضاً لرفع الفعالية القشرية المعدنية إلى المستويات الطبيعية.

2. المعالجة المضيفة لقصور شسر الكظر الثانوي أو الثالثي: تنجم هذه الأعواز عن عيب إما في إنتاج CRH من الوطاء أو في إنتاج ACTH من الشفامى. [لاحظ أنه في هذه الحالات يكون اصطناع القشرانيات المعدنية أقل تأثيراً من القشرانيات السكرية]. يستجيب شسر الكظر لإعطاء ACTH بتركيب وإطلاق الستيرويدات القشرية الكظرية. يستعمل الهيدروكورتيزون أيضاً في هذه الأعواز أيضاً.



الشكل 4.26

التأثيرات الفارماكولوجية ومدة الفعل لبعض القشرانيات الستيرويدية الشائعة الطبيعية والتركيبية، حسب فعالية جميع القشرانيات الستيرويدية نسبة لتأثير الهيدروكورتيزون التي تساوي 1

3. **تشخيص متلازمة كوشينغ**: تنجم متلازمة كوشينغ من فرط إفراز الستيرويدات القشرية السكرية الناجمة عن إطلاق مفرط للموجهة القشرية من النخامى الأمامية أو من ورم كظري، يستعمل اختبار تثبيط الديكساميتازون لتشخيص السبب عند المريض المصاب بمتلازمة كوشينغ. يثبت هذا القشراني السكري الصنعي إطلاق الكورتيزول عند المصابين بمتلازمة كوشينغ المعتمدة على النخامى، ولكنه لا يثبت إطلاق القشرانيات السكرية من الأورام الكظرية. (إن المعالجة المزمّنة بجرعات عالية من القشرانيات السكرية هي سبب متكرر لمتلازمة كوشينغ دوائية المنشأ.)

4. **المعالجة المعوضة لفرط تصنع الكظر الخلقي**: مجموعة من الأمراض الناجمة عن عيب إنزيمي في تصنيع واحد أو أكثر من الهرمونات الستيرويدية الكظرية، قد تؤدي هذه الحالة إلى الشعور عند الإنثى بسبب فرط إنتاج الأندروجينات الكظرية (انظر أدناه). إن معالجة هذه الحالة تتطلب تناول ستيرويدات قشرية كافية لاستعادة المستويات الهرمونية الطبيعية عند المريض بتثبيط CRH و ACTH، وهذا يتقص الأندروجينات الكظرية. إن اختبار الهرمون المعوض يعتمد على نوع العيب الإنزيمي.

5. **تفريغ الأعراض الالتهابية**: تنقص القشرانيات السكرية وبشكل مثير للتظاهرات الالتهابية (الرشحية، التهاب العظم والمفصل، والحالات الالتهابية الجلدية) والتي

تتضمن الاحمرار والتورم والحرارة والمضض وهي شائعة في مكان الالتهاب. إن تأثير القشرانيات السكرية على العملية الالتهابية هو نتيجة عدد من الأفعال، من بينها إعادة توزيع الكريات البيضاء إلى قطاعات الجسم الأخرى فينقص تركيزها الدموي (كما توضع وظيفتها)، تتضمن التأثيرات الأخرى إزدياد تركيز العدلات وتناقص تركيز اللمفاويات (الخلايا النائية والبائية) والأسسات والإيوزينيات والوحيدات، وتتنشط قدرة الكريات البيض والبالعات في الاستجابة للانقسام الفطري وللمستضدات. يعتقد أن نقص إنتاج البروستاغلاندينات واللوكوترينات له دور أساسي في الفعل المضاد للالتهاب. تؤثر القشرانيات السكرية أيضاً على الاستجابة الالتهابية من خلال قدرتها على إنقاص كمية الهيستامين الماطة من الخلايا الأسنة والخلايا البدينة فتثبث تفعيل جملة الكينين. لاحظ أن قدرة القشرانيات السكرية على تثبيط الاستجابة المناعية هي أيضاً نتيجة للأفعال الأخرى الموضوفة سابقاً.]

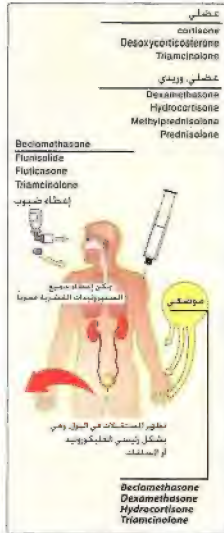
6. **معالجة الأرجية (التحسس):** تعد القشرانيات السكرية نافعة في معالجة أعراض الربو القصبي والتهاب الأنف الأرجي والتفاعلات الأرجية الدوائية والمصلية وبذلك الناتجة عن نقل الدم، ولكن هذه الأدوية غير شافية. لاحظ أن *Beclo-methasone* و *Triamcinolone* وقشرانيات سكرية أخرى (الشكل 4-26) تطبق موضعياً في السبيل التنفسي عبر الإنشاق بوساطة نستورج مضبوط الجرعة *Dose-metered dispenser*، وهذا يقلص التأثيرات الجهازية ويسمح للمريض بإنقاص استعمال الستيرويدات الفموي أو حتى التخلص منه.

7. **تحجيل تضيق الرئة:** تعد متلازمة الضائقة التنفسية مشكلة عند الرضع الخدج. ينظم الكورتيزول الجنيني تضيق الرئة، ولذلك يعطى بـكلوميثازون حقناً عضلياً ثلاثاً قبل 48 ساعة من الولادة ويتبع بجرعة أخرى قبل 24 ساعة من الولادة.

D. الحرائك الدوائية

١. **الامتصاص والمصير:** تستعمل المستحضرات القشرية السكرية الصنعية ذات الميزات الحرائكية الفريدة في المعالجة الدوائية، حيث تعطي قموياً وتمتص بسهولة من السبيل الهضمي. يمكن إعطاء مركبات مخددة وريدياً أو عضلياً أو في داخل المفصل (كما في حالة المفاصل المتهبة) أو موضعياً أو على شكل ضبوب *Aerosol* للاستنشاق (الشكل 5-25). إن أكثر من 90% من تلك القشرانيات السكرية الممتصة ترتبط بالبروتينات البلازمية — النسبة المعطى مع الغلوبولين الواصل للستيرويد القشري، والبقية مع الألبومين. تستقلب الستيرويدات القشرية في الكبد بوساطة إنزيمات الأكسدة الميكروومية، وترتبط المستقلبات بحمض الغلوكوني أو المسلفات، وتطرح النواتج عبر الكلى. لاحظ: قد تزداد الأعمار الصناعية للستيرويدات الكظرية بشكل كبير عند المصابين باعتلال كبدى. البريديزولون *Prednisone* هو القشري السكرى الوحيد الذي لا يؤثر على البنجر عند العامل، وهو ملطعة دوائية لا تتحول إلى المركب الفعال (بريديزولون *Prednisolone*) في كبد الجنين. إن أي بريديزولون متشكل في جسم الأم سيتحول من قبل الجنين إلى بريديزولون.

2. **تقدير الجرعات Dosage:** هناك الكثير من العوامل التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند تحديد جرعات الستيرويدات القشرية الكظرية، منها الفعالية



الشكل 26

طرق إعطاء وإخراج الستيرويدات القشرية.

القشرية السكرية مقابل التفاعلية القشرية العذنية، مدة الفعل، نمط المستحضر، وتوقيت إعطاء الستيرويد خلال اليوم. مثلاً: عندما يكون المريض بحاجة إلى جرعات كبيرة من الهرمون ولفترة مديدة (أكثر من أسبوعين)، فقد يحدث تثبيط للمحور الوطائي-النخامي-الكظري، للوقاية من هذا التأثير الضار، فقد يكون من المفيد إعطاء الستيرويد القشري الكظري كل يومين، إذ يسمح هذه النظام للمحور الوطائي-النخامي-الكظري باستعادة وظيفته في الأيام التي لا يؤخذ فيها الهرمون.

E. التأثيرات الضائرة

يلخص الشكل 26-6 التأثيرات الجانبية الشائعة للعلاجات المديدة بالستيرويدات القشرية. إن تخلخل العظم هو التأثير الضائر الأكثر شيوعاً بسبب قدرة القشرانيات السكرية على تثبيط امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، وتثبيط التشكل العظمي، وتثبيط تركيب الهرمون الجنسي. إن إعطاء الجرعة كل يومين لا يمنع حدوث تخلخل العظم. ينصح المرضى بتناول مستحضرات الكالسيوم والفيتامين D، وقد تنفع أيضاً الأدوية التي تعالج تخلخل العظم. [لاحظ أن ازدياد الشهية ليس من الضرورة أن يكون تأثيراً ضاراً. وفي الواقع هو أحد الأسباب التي يستعمل من أجلها الريدنيزون في المعالجة الكيميائية للسرطان.] إن المتلازمة الشبيهة بكوشينغ—عود توزع دهن الجسم والوجه المنمق وازدياد نمو أشعار الجسم والعد والاروق وازدياد الشهية—تلاحظ عند إعطاء جرعات مفرطة. يزداد حدوث الساد بالمعالجة طويلة الأمد. قد يحدث فرط سكر الدم ويؤدي لداء السكري. يجب على مرضى السكري أن يراقبوا غلوكوز الدم ويضبطوا أدويةهم تبعاً له. يمكن التغلب على نقص بوتاسيوم الدم الناتج من المعالجة بالستيرويد القشري بإعطاء مستحضرات البوتاسيوم. إن إعطاء المزمن لأدوية تحرض أو تثبط إنزيمات الأوكسيداز الكبدية مختلفة الوظيفة قد يتطلب ضبط جرعة القشراني السكري.

F. السحب Withdrawal

قد يكون سحب هذه الأدوية خطيراً، لأنه إذا كان المريض يعاني من تثبيط المحور الوطائي-النخامي-الكظري فإن الإيقاف المفاجئ للستيرويدات القشرية يسبب متلازمة قصور كظري حاد وقد تكون مهددة. ومع وجود احتمال لحدوث اعتماد نفسي على الدواء وأن السحب قد يسبب تفاقم المرض فإن ذلك يعني أن الجرعة يجب أن تخفض بشكل تدريجي بما يتناسب كل مريض. ربما بالتجربة والخطأ، ويجب مراقبة المريض بعناية.

G. مثبطات التركيب الحيوي للستيرويدات القشرية

تم إثبات فائدة عدة مواد كمثبطات لتركيب الستيرويدات الكظرية: Metyrapone و Aminoglutethimide و Ketoconazole و Spironolactone و Eplerenone. أما Mifepristone فينافس القشرانيات السكرية على المستقبل.

1. ميتيرابون Metyrapone: يستعمل في اختبارات وظيفة الكظر ويمكن أن يستعمل في معالجة النساء الحوامل المصابات بمتلازمة كوشينغ. [يستعمل اختبار تثبيط الديكساميثازون بشكل شائع الآن من أجل التشخيص.] يؤثر الميتيرابون على تركيب الستيرويدات القشرية حيث يحصر التخلوة النهائية (الهدركسلة في



نقص النمو عند الأطفال

الموضع 11) في تركيب القشرانيات السكرية، مما يؤدي إلى ازدياد 11 - ديوكسي كورتيزول بالإضافة إلى الأندروجينات الكظرية والقشراني المعدني القوي 11 - ديوكسي كورتيكوستيرون. تشمل التأثيرات الضائرة للميفيبراستون احتباس الماء والملح، الشرائية، دوخة عابرة، واضطرابات هضمية.

2. أمينوغلوستييمييد Aminoglutethimide: يعمل هذا الدواء كمثبط لتحويل الكوليستيرول إلى بريغنيولون. ونتيجة لذلك ينقص تركيب جميع الستيرويدات ذات الفعالية الهرمونية. يستخدم الدواء علاجياً في معالجة سرطان الثدي حيث ينقص أو يتخلص من إنتاج الأندروجين والإستروجين. [لاحظ: التاموكسيفين حل بشكل كبير محل الأمينوغلوستييمييد في معالجة سرطان الثدي]. يستعمل الدواء في هذه الحالات مشكراً مع الديكساميثازون. إلا أن الأمينوغلوستييمييد يزيد من تصفية الديكساميثازون. قد يفيد الأمينوغلوستييمييد أيضاً في معالجة خباثات قشر الكظر لإنقاص إفراز الستيرويدات. تشير الدراسات الحديثة بأنه مثبط للأروماتاز.

ضعف شفاء الجروح توازن كالسيوم سلبى



تفشل عظمي



ازدياد احتطار الاثن

شفق واكتئاب



زراعة الشهوية



الاضطرابات انفعالية

3. كيتوكونازول Ketoconazole: هو مضاد فطري يثبط بقوة تركيب الهرمونات الستيرويدية التناسلية والكظرية. يستعمل في معالجة المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ.

4. تريلاوستين Trilostane: يثبط إنزيم 8 بيتا-هيدروكسي مشيرويد دهيدروجيناز. وبذلك يؤثر على تركيب الأندوستيرون والكورتيزول والهرمونات التناسلية. تأثيراته الجانبية هضمية.

5. ميفيبريستون Mifepristone: إن هذا الدواء بجرعته العالية معاكس ستيرويدي قشري سكري فعال، بالإضافة لفاعليته المضادة للبروجستين. يشكل معقداً مع مستقبل الستيرويد القشري السكري، ولكن تفككه السريع عن المستقبل يؤدي إلى تبادل مواضع خاخلي في النواة. إن استعماله حالياً محصور في معالجة المصابين بمتلازمة ACTH المنتبهة غير القابلة للجراحة.

6. سبيرونولاكتون Spironolactone: ينافس هذا الدواء، الخافض لضغط الدم، على المستقبل الستيرويدي القشري المعدني فيثبط عود امتصاص الصوديوم في الكلية. كما يمكنه أن يعاكس تركيب الألدوستيرون والتستوستيرون، ويعد فعالاً ضد فرط الألدوستيرونية. ويفيد أيضاً في معالجة الشغرائية عند النساء، ربما بسبب تدخله مع مستقبل الأندروجين في جريبات الأشعار. تتضمن تأثيراتها الضائرة فرط بوتاسيوم الدم، تئدي، عدم انتظام الحيض، وأطفاح جلدية.

7. Eplerenone: يرتبط بشكل نوعي مع المستقبل القشري المعدني، حيث يعمل كمعكس للألدوستيرون، وهذه النوعية تمنع حدوث التئدي-التأثير الجانبية غير المرغوب المرافق لاستعمال المسبيرونولاكتون. كما تمت الموافقة على استخدامه كخافض لضغط الدم.



نقص بوتاسيوم الدم



شغرائية

الشكل 6.26

بعض التأثيرات الشائعة الملحظة بالمعالجة الحديثة بالستيرويدات القشرية.

أسئلة للدراسة

آخر الجواب الأفضل

1.26. إن قياسات طلائع الكورتيزول و DHEA سلفات في البلازما تؤكد

تشخيص فرط تنسج الكظر الخلقي عند طفل. ويمكن أن تعالج

هذه الحالة بشكل فعال بواسطة:

A. تثبيط تحرير الموجهة القشرية ACTH.

B. إعطاء معاكس للأندروجين.

C. إعطاء الميثيرابون ليقص تركيز الكورتيزول.

D. الاستئصال الجراحي للغدة الكظرية.

2.26. تخلخل العظام هو التأثير الضائر الرئيسي للقشرانيات السكرية.

وهو ناتج عن قدرتها على:

A. زيادة إفراز الكالسيوم.

B. تثبيط امتصاص الكالسيوم.

C. تثبيط المحور الوطائي-التخامي-الكظري.

D. إنقاص إنتاج البروستاغلاندينات.

3.26. طفل مصاب بالربو يعالج بشكل فعال بمستحضرات إنشاقية من

البيكولوميثازون دايبروبيونات. أي من التأثيرات الضائرة التالية

ذو أهمية خاصة؟

A. هبوط سكر الدم.

B. الشعور بالتعب.

C. تثبيط النمو.

D. متلازمة كوشينغ.

E. تشكل الساد.

الجواب « A ». فرط تنسج الكظر الخلقي هو الاضطراب الأكثر شيوعاً عند الرضع والأطفال. ولأن تركيز الكورتيزول ينقص فإن ذلك ينعكس التثبيط الراجع لشفر كل ولطاف AGTH وينتج عنه تعزيز لشكل ACTH. يؤدي هذا بدوره لزيادة مستويات الأندروجينات الكظرية وأل القشرانيات الاعدية. يعالج بأعطاء ميثيرابون قشري سكري ذائل الهيدوكورتيزون عند الرضع. أو البريدنيزون فيستعيد التثبيط الراجع. الخيارات الأخرى غير ملائمة.

الجواب « B ». يعنى تخلخل العظم تعرض بالستيرويدات القشرية السكرية إلى تثبيط ارتشاف الكالسيوم بالإضافة لتثبيط تشكيل العظم. إن زيادة المدخول من الكالسيوم مع الفيتامين D أو الكالسيومين أو الأروية الأخرى تكون فعالة في حزم الحالة وهي مستطية. الستيرويدات القشرية الكظرية السكرية تثبط المحور الوطائي-التخامي-الكظري وليست تثبيط. لا يلعب نقص إنتاج البروستاغلاندينات دوراً في تشكل العظم.

الجواب « C ». في هذه المعالجة قد ينقص هرمون النمو ولذلك قد يؤثر المعالجة المزمنة بهذا الدواء إلى تثبيط النمو. لذلك يجب مراقبة النمو المتوسني دورياً. من المحتمل أن يحدث فرط سكر الدم وليس هبوط سكر الدم كما أنه من غير المحتمل حدوث الفسفرة أو متلازمة كوشينغ أو الساد بالمجرعة الإضافية عند الأطفال.

27

الأدوية المؤثرة في جهاز التنفس

Drugs Affecting the Respiratory System

١. نظرة عامة

يعد كل من الربو والداء الرئوي المسد المزمن والتهاب الأنف الأرجي من الأمراض التنفسية الشائعة. قد يرافق كل من هذه الأمراض سعال مزعج قد يكون الشكوى الرئيسية الوحيدة للمريض. الربو مرض مزمن يتميز بفرط حساسية الطرق الهوائية، ويصيب حوالي عشرة ملايين مريض (4-5% من سكان الولايات المتحدة)، ويتسبب بدخول مليونين حالة إلى غرف الإسعاف سنوياً، و 500.000 حالة استشفاء، و 5000 حالة وفاة، أما الداء الرئوي المسد المزمن COPD، ويتضمن انتفاخ الرئة والتهاب انقبضات المزمّن. فيصيب حوالي ثلاثين مليون أمريكي ويعد السبب الرابع للوفاة القابلة للوقاية في الولايات المتحدة. التهاب الأنف الأرجي يتميز بوجود دماغ وحكة في العين وسيلان أنفي وسعال جاف، وهو حالة شائعة جداً تصيب ما يقارب 20% من سكان أمريكا أي أكثر من 61 مليون أمريكي. السعال هو استجابة دفاعية تنفسية ضرورية تجاه المخثرات ويقال أنها السبب الأكثر شيوعاً لطلب الرعاية الطبية. السعال المزعج قد يشير إلى عدة أسباب، من بينها الزكام، التهاب الجيوب، و/أو مرض تنفسي مزمن مستبطن.

إن كلاً من هذه الأمراض التنفسية يمكن أن يسيطر عليه من خلال مقارنة مشتركة لتغيرات نمط الحياة والمعالجة الدوائية. يمكن إعطاء الأدوية المستعملة لمعالجة الأمراض التنفسية إلى المخاطية الأنفية موضعياً، أو إلى الرئة عن طريق الاستنشاق، أو عن طريق الفم، أو الحقن من أجل الامتصاص الجهازى. الطرق الموضعية كالإبراز الأنفي أو الاستنشاق تفضل عن غيرها لأنها تصل إلى النسيج المستهدف مع تأثيرات جانبية جهازية أصغر. إن الأدوية المفيدة سريرياً تؤثر على آليات مرضية محددة، مثلاً ترخي العضلات المساء القصبية، أو تعديل الاستجابة الانتهائية. يلخص الشكل 1-27 الأدوية المستعملة في معالجة هذه الاضطرابات التنفسية الشائعة.

الأدوية المؤثرة في جهاز التنفس

الأدوية المستعملة لعلاج الربو

- β2-Adrenergic agonists
- Corticosteroids
- Cromolyn and nedocromil
- Ipratropium
- Montelukast, zafirlukast, Zileuton
- Omalizumab
- Theophylline

الأدوية المستعملة في معالجة التهاب الأنف الأرجي

- α-Adrenergic agonists
- Antihistamines
- Corticosteroid
- Cromolyn

الأدوية المستعملة في الداء الرئوي المسد المزمن

- β-Adrenergic agonists
- Corticosteroids
- Ipratropium
- Tiotropium

الأدوية المستعملة في معالجة السعال

- Dextromethorphan
- هيديونات

الشكل 1.27

ملخص للأدوية المؤثرة في الجهاز التنفسي.

II. أدوية الخط الأول المستعملة في معالجة الربو



الشكل 2.27

فجائرة بين القصبات عند الأشخاص الطبيعيين والربويين.

الربو هو مرض التهابي في الطرق التنفسية يتميز بنوب من التقيض القصبي الحاد مسبباً ضيقاً في التنفس وسعالاً وضيقاً في الصدر وزيزاً وتسرّعاً في التنفس. قد تبرز هذه الأعراض العادة عقوباً بتمارين ارتخاء لادوائية، أو باستعمال أدوية التفريغ السريع مثل مقلدات β_2 الأدرينية قصيرة التأثير (ص 72)، وخلافاً لالتهاب القصبات والتليف الكيسي وتوسع القصبات، فإن الربو مرضاً غير مترق، أي أنه لا يؤدي بشكل حتمي إلى تعطيل الطرق الهوائية. الربو هو مرض مزمن ذو آلية فيزيولوجية التهابية مستبطنة، وإذا لم يعالج فقد يتسبب بحدوث إعادة تشكل في الطرق التنفسية مما يؤدي إلى زيادة شدته وحدوث سورات وقد تحدث الوفاة، من غير الشائع حدوث الوفاة بسبب الربو، ولكن قدراً هاماً من المراضة يتطلب كلفة عالية في الرعاية الطبية خارج المستشفى، إضافة إلى تكرار دخول المستشفى، وانخفاض نوعية الحياة.

A. دور الالتهاب في الربو

1. إنقاص الضغط

- الوقاية من الأعراض المزجة والمزمنة.
- يتطلب استعمالاً قليل التواتر (\geq يومين أسبوعياً) لمقلدات β_2 الإنشافية قصيرة التأثير من أجل تخفيف سريع للأعراض.
- الحفاظ على وظيفة رئوية (قرب) "طبيعية".
- المحافظة على مستوى من نشاط الطبعي (بما فيه التمرين والنشاطات الفيزيائية والذهاب إلى العمل أو المدرسة).
- تلبية توقعات المريض والأسرة وتحقيق رضاهما من معالجة الربو.

2. إنقاص الخطر

- الوقاية من السورات المتكررة للربو وتقليل الحاجة لزيارة قسم الإسعاف أو المستشفى.
- الوقاية من فقدان وظيفة الرئة المترقي؛ وعند الصغار، الوقاية من نقص النمو.
- تقديم المعالجة الدوائية بدون تأثيرات ضائرة (أو مع تأثيرات أصغر).

B. دور الالتهاب في الربو

إن انسداد الجريان الهوائي في الربو ينتج عن التقيض القصبي الناتج من العضلات الملساء القصية، والتهاب الجدار القصبي، وازدياد المفرزات القصية (الشكل 2.27). قد تكون النوب الربوية مرتبطة بفرض حدوث لمؤرجات أو مخرضات مستنشقة فيؤدي لمرط فحالية قصية والتهاب مخاطية المجرى الهوائي. يمكن معالجة أعراض الربو بشكل فعال بواسطة العديد من الأدوية، ولكن لا يوجد دواء شاف لهذا الداء الرئوي المسد.

C. دور النمط الشكلي في الربو

بينت الأبحاث الأخيرة وجود رابط بين التعددية الشكلية في مستقبل بيتا (نمط شكلي) وبين الاستجابة لمقلدات β_2 مديدة التأثير عند حوالي 16-20% من مرضى الربو. تم تمييز ثلاثة أنماط شكلية: غلايسين متمائل اللواحق، غلايسين/أرجينين متخالف اللواحق، وأرجينين متمائل اللواحق. تقتس الأدلة من التجارب السريرية

التصنيف	نوع التخفيف القصبي	نتائج ومقاييس قوة الجريان أو مقاييس التنفس	الضبط الجديد	التفريع السريع للأعراض
مخفف خفيف	أقل من مرتين أسبوعياً	طبيعي تقريباً *	لا حاجة لمعالجة يومية	مخفف يميناً 2 - قصير التأثير
مستمر خفيف	أكثر من مرتين أسبوعياً	طبيعي تقريباً *	جرعة منخفضة استنشاقية من الستيرويدات القشرية	مخفف يميناً 2 - قصير التأثير
مستمر معتدل	يومية	60-80% من الطبيعي	جرعة منخفضة إلى متوسطة من الستيرويدات القشرية ومخفف يميناً 2 مدمجة التأثير	مخفف يميناً 2 - قصير التأثير
مخفف شديد	مستمرة	أقل من 60% من الطبيعي	جرعة عالية من الستيرويدات الإنشافية مع مخففات يميناً 2 الخفيفة	مخفف يميناً 2 - قصير التأثير

الشكل 3.27

معالجة الربو بنم التفريع السريع للأعراض عند كل المرضي الربويين باستعمال مخفف 2 قصير التأثير عند الحاجة. * لهماون مائة أو أكثر من الوظيفة المتوقعة

وتحليل ما بعد السوق أن المرضى الذين لديهم تعددية شكلية بأرجنتين متماثل للواقع قد يكونون معرضين لأن تسوء الأعراض لديهم مع المعالجة بمخففات 2 مديدة التأثير. ولأن التمييز المورثي المعتمد على الجعهرة لتحديد النمط الشكلي لمستقبل بيتا أمر ليس بالسهل في هذا الوقت، فإن على الأطباء الذين يصفون أي مخفف 2 مديد التأثير أن يلبهوا المرضى لمراقبة أي تدهور في الأعراض. إذا اشتكى المريض من تدهور الأعراض فإن المعالجة بمخففات 2 مديدة التأثير يجب أن توقف، مع زيادة جرعة الستيرويدات القشرية بما يتناسب الحالة السريرية. هناك أبحاث أخرى قيد الإجراء تتناول آلية الأنماط الشكلية المتعددة وكيفية توجيه المعالجة لكل منها لتحسين السيطرة على الربو.

D. المخففات الأدرينية Adrenergic Agonists

إن المخففات الأدرينية ذات فعالية 2 هي الأدوية المختارة لمعالجة الربو الخفيف - أي، عند من لديهم أعراض متقطعة (الشكل 3.27). إن مخففات 2 مباشرة الفعل هي موسعات قصبية ذات قوة ترحي العضلات المساء في الطرق الهوائية.

١. التفريع السريع: معظم الأدوية المخففة ل 2 المفيدة سريرية لها فعل ذو بدء سريع (5 إلى 30 دقيقة) وتترج الأعراض لمدة 6-8 ساعات. تستعمل هذه الأدوية للمعالجة العرضية للتنفس القصبي حيث تخفف التقبض القصبي الحاد بسرعة. (لاحظ أن الإبينيفرين هو الدواء المختار لمعالجة التاق الحاد.) لا تمتلك مخففات 2 تأثيرات مضادة للالتهاب ويجب مطلقاً عدم استعمالها لوحدها عند مرضى الربو المزمن: قد تكون المعالجة الوحيدة بمخففات 2 قصيرة التأثير ملائمة فقط لمرضى الربو الخفيف المتقطع، كالربو المحرض بالجهد (التمرين). إن مخففات 2 الانتقائية مباشرة الفعل مثل Terbutaline و Pirbuterol و Albuterol لها ميزة إحداث التوسع القصبي الأقصى مع قائل من التأثيرات غير المرغوب بها لتثبيته α و β_1 . (راجع صفحة 89: أفعال المخففات الأدرينية التوعية للمستقبلات). إن مخففات 2 ليست كاتيكولامينات، وبالتالي فهي لا تتصل بالكاتيكول - O - مثل ترانسفيراز (COMT). تكون التأثيرات الضائرة كتسرع القلب وقرفا، سكر الدم وتقص بوتاسيوم الدم وتقص مغنيزيوم الدم أصغر عندما تستعمل هذه الأدوية إنشافاً بدلاً من الطرق الجهازية. وعلى الرغم من حدوث التحصل في تأثير مخففات 2 على الأنسجة غير الهوائية ولكنه غير شائع في الجرعات العادية، جميع مرضى

الربو يجب أن توصف لهم منشقات inhalers للتفريج السريع ويجب أن يتم تقييم المنشقة المناسبة بشكل دوري.

2. **السيطرة طويلة الأمد:** Salmeterol و Formoterol هي موسعات قصبية مقلدة لـ β_2 مديدة التأثير، وهي مشابهة كيميائياً لـ Albuterol ولكن تختلف عنه باعتلاكها بسلسلة جانبية محبة للدهن تزيد من ألفتها نحو مستقبلات β_2 . يمتلك كل من Salmeterol و Formoterol فعلاً مديداً حيث يسبب توسعاً قصبياً يدوم 12 ساعة. يمتلك كل من Salmeterol و Formoterol بدء فعل بطيء ويجب عدم استعمالهما للتفريج السريع في نوب الربو العادية، وإنما يجب وصفهما فقط للاستعمال الروتيني، ويبقى الستيرويدات القشرية المستنشقة الأدوية المختارة في المعالجة طويلة الأمد للربو، فإن مقلدات β_2 مديدة التأثير تعتبر مفيدة كعلاج مساعد للحفاظ على السيطرة على المرض. إن مقلدات β_2 مديدة التأثير تشبه من حيث التأثيرات الضائرة مقلدات β_2 التي تعطي للتفريج السريع؛ إن استعمال تقنية إنشافية ملائمة مع مقلدات β_2 مديدة التأثير أمر مهم جداً في نجاح المعالجة، وقد يختلف من مريض لآخر (منشقة مضبوطة الجرعة مقابل منشقة المسحوق الجافة). ويجب تقييمها بشكل دوري.

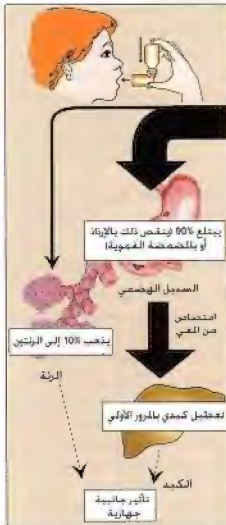
E. الستيرويدات القشرية

الستيرويدات القشرية الإنشافية هي الأدوية المختارة عند المصابين بأي درجة من الربو المستمر (المعتدل أو المتوسط أو الشديد، راجع الشكل 27-8). قد يتطلب الربو المستمر الشديد إضافة الستيرويدات القشرية السكرية الفموية ولزمن قصير. ليس هناك أدوية فعالة للسيطرة المديدة على الربو عند الأطفال والبالغين مثل الستيرويدات القشرية الإنشافية. والتي إن أعطيت بشكل ملائم فقد تنقص أو تلغي الحاجة للستيرويدات القشرية السكرية الفموية عند مرضى الربو الشديد. يجب أن تؤخذ الستيرويدات القشرية السكرية بشكل مستمر حتى تكون فعالة في السيطرة على التهاب (راجع صفحة 319)؛ ملخص لآلية فعل الستيرويدات القشرية). توصي الإرشادات الحديثة باختيار المعالجة بالستيرويدات القشرية الإنشافية عند مريض الربو المشخص حديثاً ويجرعه مكافئة لتصنيف الربو عند لديه (العلاج الإعدادي لمعهد القلب والرئة والدم الوعائي). عندما تمر 3-6 أشهر متتالية مع سيطرة جيدة على الربو فيمكن التفكير بتخفيض جرعة الستيرويدات القشرية الإنشافية (العلاج الإعدادي لمعهد القلب والرئة والدم الوعائي) حسب ما هو مستلزم سريري.

1. **الافعال الرئوية:** لا تمتلك الستيرويدات القشرية الإنشافية تأثيراً مباشراً على العضلات الملساء للطرق الهوائية، وإنما تستهدف بشكل مباشر الالتهاب المستلطن في الطرق الهوائية من خلال إنقاص الشلال الالتهابي (الأيزينات والبياتعات والخلايا التائية المفازية). وإنقاص الوذمة المخاطية ونفوذية الشعيرات وتبسيط تحزور الوكوتريبات. بعد عدة أشهر من الاستعمال المنتظم للستيرويدات القشرية الإنشافية فإنها تنقص فرص استجابة العضلات الملساء للطرق الهوائية تجاه العدوى من المنبهات المحبضة للقصبات كالمرجعات والمخربات والهواء البارد والجهد.

2. طرق الإعطاء

a. **الإنشاق:** أدى تطوير الستيرويدات الاستنشاقية بشكل ملحوظ إلى تقليل الحاجة للستيرويدات الجهازية في السيطرة على الربو. إن استعمال التقنية الإنشافية الملائمة ضروري من أجل نجاح المعالجة. إن المنشقات ذات الجرعة المضبوطة مفضلة بحيث تدفع الدواء من الوعاء. ويجب أن يتعلم المريض أن



الشكل 27

الخرائط الموائية للستيرويدات القشرية السكرية الإنشافية.



الشكل 5.27

تأثير جهاز الارتداد على وصول الضباب المستنشق.

يستنشق ببطء ويعمق عند تفعيل هذه المنشقات وذلك لتجنب اصطدام الدواء بالمخاطية الحنجيرية بدلاً من العضلات المساء القصية. إن الاستعمال الخاطئ لمنشقة مضبوطة الجزء يمكن أن يؤدي إلى ترسب جزء كبير (80-90%) من الستيرويدات المنشقة في الفم والبلعوم أو ربما يتم ابتلاعها (الشكل 4-27). أما الـ 10-20% المتبقية وغير المتبلعة فتترسب في الطريق الهوائي. إذا استنشقت الستيرويدات بشكل غير ملائم فإنها تمتص جهازياً وتحدث المزيد من التأثيرات الضائرة. إن الستيرويدات الإنشاقية المعطاة بواسطة المنشقة ذات المسحوق الجاف تتطلب تقنية إنشاقية مختلفة. يجب إرشاد المريض للاستنشاق بسرعة وعميق لتحسين وصول الدواء إلى الرئتين. حتى عندما تغطي الستيرويدات القشرية بشكل ملائم فإن ترسبها على المخاطية الفموية والحنجيرية يمكن أن يسبب تأثيرات ضائرة كداء المبيضات البيض وخشونة الصوت. ينصح المريض بشطف هذه الأنسجة من خلال التخطئ والابتلاع لتجنب تلك التأثيرات الضائرة. b. **القوي/الجهازى**: قد يحتاج المرضى المصابين بمرات شديدة من الربو (الحالة الربوية) لإعطاء الميثيل بريدنيزولون وريديا أو البريدنيزون فمويًا، وتنفص الجرعة الدوائية تدريجياً حالما يتحسن المريض، ويوقف الدواء خلال أسبوع إلى أسبوعين. في معظم الحالات لا يحدث تثبيط للمحور الوطائي النخاعي خلال المعالجة القصيرة بالبريدنيزون القوي التي توصف بشكل نموذجي في سنوات الربو؛ ولذلك لا داعٍ لإنقاص الجرعة.

c. **جهاز الارتداد (المساح) Spacer**: المساح هو حجرة كبيرة الحجم متصلة بمنشقة مضبوطة الجرعة. ويؤم بإنقاص ترسب الدواء في الفم الناتج عن المنشقة غير الملائمة (الشكل 5-27). تهدد الحجرة في إنقاص سرعة الضباب المحقون قبل دخوله للفم. مما يجعل جزيئات الدواء الكبيرة تترسب في الجهاز. أما الجزيئات الأصغر فتكون ذات سرعة أعلى وأقل ترسباً في الفم وأسهل وصولاً إلى نسج المجرى الهوائي المستهدف. تقلص أجهزة الارتداد من مشكلة تثبيت قشر الكظر من خلال تخفيض كمية الستيرويدات القشرية السكرية المترسبة في البلعوم الفموي. كما تحسن أجهزة الارتداد إيصال الستيرويدات القشرية السكرية المستنشقة، وينصح به تقريباً لجميع المرضى، وخاصة للأطفال تحت عمر 5 سنوات والمستنشق الذين قد يجدون صعوبة في التنسيق بين الاستنشاق وبدء الارتداد. يجب أن يتم ينصح المرضى بالمضغطة المنتظمة بعد كل استنشاق لإنقاص خطر حدوث النمو الجروثومي أو الضطري الذي قد يجرى هجمة ربوية. 3. **التأثيرات الضائرة**: تمتلك الستيرويدات القشرية السكرية الفموية أو المعطاة حقناً تأثيرات جانبية خطيرة متنوعة (ص 317). بينما تمتلك الستيرويدات القشرية السكرية الإنشاقية، وخاصة إذا استعملت مع المساح، تأثيرات جهازية أقل. بينت الدراسات أن تأثير الستيرويدات القشرية السكرية الإنشاقية على النمو الطولي للعظم عند الأطفال مهم. أما تراجع النمو الطولي للعظم الناتج عن نقص الدم المؤكسج نتيجة لربو غير المسيطر عليه فيمكن أن يحدث في حالات أكثر شدة.

III. الأدوية البديلة المستعملة في الربو

تفيد هذه الأدوية في معالجة الربو الأرجي المعتدل إلى الشديد عند المرضى الذين من السبب ضبطهم بالمعالجة الاعتيادية، أو عند الذين يعانون من تأثيرات ضائرة يسبب المعالجة بالستيرويدات القشرية بجرعة عالية أو لفترة طويلة. يجب أن تستعمل هذه الأدوية بالمشاركة مع الستيرويدات القشرية الإنشاقية وليس كمعالجة إضافية.

يؤثر على الفعالية العلاجية. إن أياً من الكرومولين والنيديروميفيل يجب أن لا يحل محل الستيرويدات القشرية الإستنشاقية أو مقلدات β_2 ذات التصريح السريع كدعامة أساسية للعلاج.

C. المعاكسات الكولينية

إن العوامل المضادة للكولين أقل فعالية عموماً من مقلدات β_2 الأدرينية. إنها تخضّر التقبض المبهمي للعضلات المساء للطرق الهوائية وتحتصر إفراز المخاط، يفيد الإيبراتروبيوم الإنشافي، وهو مشتق أتروبيتي رباعي، عند المصابين غير القادرين على تحمل المقلدات الأدرينية. الإيبراتروبيوم ذو بدء فعل بطيء، ببطء، وتقريباً هو خال من التأثيرات الجانبية. هذه الأدوية غير فعالة عند مرضى الربو إلا عند وجود داء رئوي مسد مزمن.

D. الثيوفيلين Theophylline

هو موسع قصبي يفرج اتسداد الجريان الهوائي في أترو المزمن ويتقص أعراضه، امتصاصه جيد عبر المسيل الهضمي، وله العديد من مستحضرات التحرير المتعدد. كان الثيوفيلين يعد سابقاً المعالجة الرئيسية للربو، ولكن استبدلت به مقلدات β_2 والستيرويدات القشرية بشكل كبير وذلك بسبب نافذته العلاجية الضعيفة، وتأثيراته الجانبية الواسعة، وتداخلاته الدوائية. قد تسبب الجرعة المفرطة منه التوب الاختلاجية أو اضطرابات نظم قلبية مهددة. يستقلب الثيوفيلين في الكبد وهو ركيزة لـ $\text{CYP } 1A2$ و $3A4$ ويتداخل بشكل ضار مع العديد من الأدوية.

E. Omalizumab

هو ضد وحيد النسيلة مشتق بتقنية DNA المؤشب، يرتبط انتقائياً بالغلوبيولين المناعي IgE فينقص ارتباط IgE مع مستقبله عالي الألفة الموجود على سطح الخلايا اليدنية والأسمدة. إن إنقاص سطح ارتباط IgE يحد من إطلاق وسائط الاستجابة الأرجية. قد يفيد الأوماليزوماب بشكل خاص في معالجة المصابين بالربو الأرجي المعتدل إلى الشديد عند المرضى الذين يصعب السيطرة على حالتهم بالمعالجة التقليدية. ولكنه لا يستعمل في الوقت الحاضر لا يستخدم كخصل علاجي أول بسبب الكلفة العالية للدواء (600 \$ لكل عبوة 150 غ تقريباً)، ومتطلبات إعطاء الجرعات، والمعطيات المتوفرة من التجارب السريرية.

IV. الأدوية المستعملة في معالجة الداء الرئوي المسد المزمن

الداء الرئوي المسد المزمن (COPD) هو انسداد مزمن وغير عكوس في الجريان الهوائي. يعد التدخين عامل الاختطار الرئيسي ويرتبط بشكل مباشر بالتدهور المترقي لوظيفة الرئة الممثلة بحجم الزفير القمري (FEV). يجب نصح المريض بإيقاف التدخين و/أو الاستمرار في تجنبه بغض النظر عن مرحلة/شدة المرض وعمر المريض. إن استنشاق المؤسسات التنفسية كالعوامل المضادة للكولين (إبراتروبيوم وتيوتروبيوم) والمقلدات الأدرينية β_2 هي المعالجة الأساسية في COPD (الشكل 7-27). تزيد هذه الأدوية الجريان الهوائي، وتلطّف الأعراض وتقتص سورات المرض. قد تفيد مشاركة دواء مضاد للكولين مع مقلد β_2 عند المرضى الذين لا تحدث لديهم استجابة كافية لوسع قصبي واحد.

المرحلة	الميزات	الضغط الجيد
I - COPD خفيف	FEV ₁ > 60%	موسع قصبي قصير المصير التأثير عند الحاجة
II - COPD معتدل	FEV ₁ > 50-60%	معالجة منتظمة بواحد أو أكثر من الموسعات القصبية الستيرويدات القشرية السكرية استنشاقاً
III - COPD شديد	FEV ₁ < 30%	معالجة منتظمة بواحد أو أكثر من الموسعات القصبية الستيرويدات القشرية السكرية استنشاقاً المضادات الحيوية من أجل التسببات الحادة من COPD المصحوبة بريادة الفقرات وتضيقها معالجة متعددة بالأكسجين

الشكل 7.27

معالجة الداء الرئوي المُسد المزمن المستقر (COPD): FEV₁ - الحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة.

مثلاً، يعطي Albuterol وIpratropium توسعاً قصبياً أكبر مما يعطيه كل منهما على حدة، تتميز الأدوية مديدة الفعل مثل Salmeterol وTiotropium بأنها تتطلب جرعات أقل، أما استعمال الستيرويدات القشرية الاستنشاقية فيجب أن يقتصّر عند الذين لديهم FEV₁ في الثانية الأولى أقل من 50% من المتوقع وثلاث سنوات أو أكثر خلال السنوات الثلاث الأخيرة (المرحلة III أو IV)، وحيث أن إضافة الستيرويدات قد تحسّن الأعراض، إلا أن التدهور المتروقي في FEV₁ لا يتأثر، إن إضافة مقلد بيتا 2 β2 مديد التأثير مثل Salmeterol يحسّن من ومثيثة الرئة بالمقارنة مع مقلد بيتا 2 β2 قصير التأثير أو الستيرويدات لوحدها.

٧. الأدوية المستعملة في معالجة التهاب الأنف الأرجي

التهاب الأنف هو التهاب الأغشية المخاطية للأنف، ويتميز بعطاس وحكة في الأنف أو العين وسيلان أنفي مائي واحتقان أنفي. قد تحرض الهجمة باستنشاق مستأرج (كالغبار، وغبار الطلع، وروث الحيوانات)، تتداخل المواد الغريبة مع الخلايا البدينة المغطاة بـ IgE المتولد استجابة لتعرض مسبق للمستأرج (الشكل 8-27)، تطلق الخلايا البدينة وسائط مثل الهيستامين واللوكوترينات وعوامل جذب كيميائية من شأنها أن تحرض التحسّج القضيبي وتُسبب المخاطية الناتج عن الوذمة والارتشاح الخلوي، إن مشاركة مضادات الهيستامين الفموية مع مضادات الاحتقان هي الفعل العلاجي الأولى لالتهاب الأنف الأرجي. إن لتأثيرات الجهازية المرافقة لهذه المستحضرات الفموية (تركين، آرق، وإنادراً اضطرابات نظم القلب) عززت الاهتمام بإعطاء الأدوية موضعياً داخل الأنف.

A. مضادات الهيستامين (محسّرات مستقبل H₁)

إن مضادات الهيستامين هي الأدوية الأكثر استعمالاً في معالجة العطاس وسيلان الأنف المائي المرافق لالتهاب الأنف الأرجي، تنبذ حاصرات مستقبلات الهيستامين H₁ مثل Diphenhydramine وChlorpheniramine وLoratadine وFexofenadine في معالجة أعراض التهاب الأنف الأرجي الناجم عن إطلاق الهيستامين، إن مشاركة مضادات الهيستامين مع مضادات الاحتقان (راجع أدناه) تعد فعالة عندما يكون الاحتقان بارزاً، تختلف مضادات الهيستامين في قدرتها على إحداث التركين وفي مدة فعلها، يشكل عام، التأثيرات الجانبية للجيل الأول من مضادات الهيستامين (جفاف العينين والضم، صعوبة التبول والتبرز) هي تأثيرات عابرة وقد تزول خلال 10-7 أيام، الأساليب المرافقة للاستعمال المزمّن للجيل الأول من مضادات الهيستامين غير

عابر وقد يحتاج معالجة بملينات البراز، وخاصة عند المرضى المعرضين لذلك.

B. مقلدات α الأدرينية

إن مقلدات ألفا الأدرينية قصيرة التأثير (مضادات الاحتقان الأنفي) كالقتيل يشترين تقبض الشريانات المتوسعة في المخاطية الأنفية وتقص مقاومة الطرق الهوائية. تتوفر أيضاً مضادات هستامين أطول تأثيراً مثل Oxymetazoline، عندما تعطي هذه الأدوية بشكل ضباب Aerosol قلها بدء فعل سريع وتأثيرات جهازية قليلة. يؤدي الإعطاء الفموي إلى مدة فعل أطول ولكنه يزيد التأثيرات الجهازية. غالباً ما تتسرك هذه الأدوية مع مضادات الهيستامين، يجب عدم استعمال مقلدات ألفا الأدرينية لأكثر من عدة أيام بسبب خطر حدوث التهاب الأنف الاحتقائي الارتادي (التهاب الأنف الدوائي)، ولذلك فليس لهذه الأدوية مكان في المعالجة المديدة لالتهاب الأنف الأرجي.

C. الستيرويدات القشرية

إن الستيرويدات القشرية مثل beclomethasone و budesonide و fluticasone و flunisolide triamcinolone فعالة عند إعطائها بالإرذاذ الأنفي. (لاحظ أن الامتصاص الجهازى أصغري، وأن التأثيرات الجانبية للستيرويدات القشرية المعلقة داخل الأنف هي تأثيرات موضعية وتتضمن تخريشاً أنفياً، نزفاً أنفياً، تقرح الحنجرة، ونادراً داء مبيضات). لتجنب الامتصاص الجهازى يجب أن يتم التأكيد للمريض على أهمية الترسيب الموضعي للدواء (أخبر المرضى أن لا يستنشقوا بعمق أثناء تناول هذه الأدوية، لأن التنسيج المستهدف هو في الأنف وليس في الرئة أو الحنجرة). قد تكون الستيرويدات الموضعية أكثر فعالية من مضادات الهيستامين الجهازية في تقرير الأعراض الأنفية في كل من التهاب الأنف الأرجي و التهاب الأنف اللاأرجي. إن تأثيرات الاستعمال المطول غير معروفة، ولكن هذه الأدوية تعتبر مأمونة عموماً. ينصح بالتقييم الدوري للمريض، قد لا تعطي معالجة التهاب الأنف المزمن تحسناً قبل مضي 2-1 أسبوع من بدء المعالجة.

D. كرومولين Cromolyn

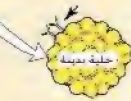
قد يكون إعطاء الكرومولين داخل الأنف مفيداً، وخصوصاً عندما يعطي على الأقل قبل 2-1 أسبوع من التعرض للمستأرج. وبسبب قصر مدة تأثير الكرومولين فإن يتطلب عدة جرعات يومية مما يؤثر بشكل سيئ على الالتزام وبالتالي على الفعالية العلاجية.

VI. الأدوية المستعملة في معالجة السعال

Codine هو العلاج المعياري الذهبي لتثبيط السعال بسبب توافره واستعماله لسنين طويلة. ينقص Codine حساسية مراكز السعال في الجملة العصبية المركزية نحو التهبات المحيطة وتقص الإفرازات المخاطية. تحدث هذه الأفعال بجزعات أقل من تلك المطلوبة للتسكين وبالرغم من ذلك فإنها تعطي تأثيرات جانبية شائعة مثل الإمساك والارتجاع والتعب إضافة إلى إمكانية إحداث الإدمان. (انظر ص 196 لمطالعة نقاش أكثر تفصيلاً حول الأفيونات)، ديكستروميثورفان Dextromethorphan هو مشتق صناعي للمورفين، يكتب استجابة مركز السعال، وليس له تأثيرات مسكنة، وله تأثيرات جانبية قليلة، ولكنه قد يسبب الارتجاع بالجراحات العالية، مما قد يشرح كونه دواء محدداً للإدمان. إن ديكستروميثورفان أفضل الكوديين من حيث التأثيرات الجانبية وقد تبين أنه مكافئ من حيث الفعالية في تثبيط السعال.

1. تحسس الخلية البدينة

يسبب التعرض الأول للمستخد إنتاج أضداد IgE التي تتصلق على سطح الخلية البدينة والأجسام الدموية (لاحظ بتشط هذا الانصاف بالـ Omalizumab)



2. نزح خيب الخلية البدينة

ينتج عن التعرض للمستخد ارتباط مع الفزيات IgE على سطح الخلية. تنفخ الخلية البدينة لتحسنة تطلق حبيبات تحتوي على الهيستامين، الكولين البروستاغلاندينات ووسائط كيميائية فعالة أخرى.

الشكل 8-27

تفاعلات فرط التحسس التي لتواسلها جزيئات IgE يمكن أن تسبب التهاب الأنف.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

226. فتاة عمرها 18 عاماً ذات قصة ربو في الطفولة، تعاني من سعال وازلة تنفسية ووزن بعد زيارتها لاسعيل خيول، أصبحت الأعراض شديدة فأحضرها والداه إلى غرفة الإسعاف، أظهر الفحص الفيزيائي تعرقاً، وازلة تنفسية، وتمرعاً في القلب، وكان معدل تنفسها 42 مرة في الدقيقة، ومعدل النبض 110 ضربة/دقيقة، وضغط الدم 65/132 ملم زئبقي، أي من الأدوية التالية هو الأكثر ملاءمة لمعاكسة التنبض القوي لديها بشكل سريع؟

A. Cromolyn

B. Beclomethasone

C. Albuterol

D. الإيماء الوريدي لا Propanolol

الجواب « C »، إن استنشاق فمقلد 2 مثل سوية الفعل مثل Albuterol يسبب مادة توسعة قصيباً فورياً. تتطلب الحبة الربوية الحادة غالباً الستيرويدات القشرية وريدياً، وغالباً ميثيل كورتيزون. أما استنشاق الميكلوبوناتون فلن يعطي ستيرويدياً كافياً ليعاكس بشكل كامل التهاب الجرى الهوائي الوريدي. تولول هو مخمض بيتا ومعاكس تنفس الحبيبات عند المريض. يمكن استعمال الكورتيزونين ومقابل الإنفاس الانسحابية الانتهابية ولكنه غير فعال في تفرج الأعراض الحادة

227. فتاة عمرها تسع سنوات مصابة بالربو الذي تسبب بدخولها للمستشفى ثلاث مرات في السنة الماضية، تتناول الآن معالجة أُنقصت تواتر هذه النوب الشديدة بشكل كبير، أي من العلاجات التالية هو الأكثر احتمالاً لأن يكون الدواء المستعمل؟

A. Albuterol على شكل ضبوب.

B. Gromalyn على شكل استنشاق.

C. Fluticasone على شكل ضبوب.

D. Theophylline قهوباً.

E. Zafirlukast قهوباً.

الجواب « B »، إن إعطاء الستيرويدات القشرية مباشرة إلى الرئة يخفف نواتج الربو الشديدة بشكل كبير، ويزداد هذه الميزة اختصاراً استقرى حدوث التأثيرات الضارة الجهازية الشديدة للمعالجة بالستيرويدات القشرية. الكورتيزون يستعمل فقط لمعالجة النوب الربوية الحادة. العوامل الأخرى قد تخفف شدة الهجمات ولكن ليس بنفس درجة الفلوتيكازون أو الستيرويدات القشرية الأخرى.

228. ضابط شرطة متقاعد عمره 68 سنة، كان يدخن نصف علبة من السجائر يومياً لمدة 40 سنة، وشخص له داء رئوي مسد مزمن. لديه صعوبة في الزفير، ولكن الأعراض خفيفة ومتقطعة، أي من الأدوية التالية هو المعالجة الأولية الأكثر ملاءمة؟

A. ستيرويدات قشرية جهازية.

B. Albuterol

C. Salmeterol

D. Tiotropium + Salmeterol

E. Theophylline

الجواب « B »، جميع مرضى الـ COPD العرضيين يجب أن يُوصف لهم موسعات قصيبية قصيرة التأثير تستعمل عند الحاجة، وإذا لم تتم السيطرة على الأعراض بشكل كافٍ يمكن إعطاء موسع قصيبى طويل التأثير كـ السالمتيرول بشكل منتظم. تغطي الستيرويدات القشرية لمعالجة السرور عند مرضى COPD يستعمل تيوتروبيوم + سالمتيرول في الحالات المعتدلة إلى الشديدة، تيوتروبيوم هو موسع قصبي فعولاً يفيد عند بعض مرضى COPD المستقر، ولكن بسبب سميته فلا يجب استخدامه كعلاج أولي.

أ. نظرة عامة

يعرض هذا الفصل الأدوية المستعملة معالجة ثلاث حالات طبية شائعة في السبيل الهضمي: القرحة الهضمية واثقلس المعدي المريئي (GERD)، والإقياء⁽¹⁾ التحرض بالمعالجة الكيميائية، والإسهال والإمساك. العديد من الأدوية التي عرضت في فصول أخرى يوجد لها تطبيق في معالجة الاضطرابات الهضمية، فضلاً عن Diphenoxylate وهو مشتق مورفيني ينقص الفعالية الحيوية للأمعاء ويفيد في معالجة الإسهال الخفيف. والدركساميتازون، الستيرويد القشري، ممتاز كمضاد للإقياء. أما الأدوية الأخرى (مثل مضاعسات مستقبلات H2 ومثبطات مضخة البروتون (PPIs) لعلاج القرحة الهضمية؛ وستعمل مثبطات مستقبلات السيروتونين الانتقائية مثل أوندانسترون أو غرانيسيترون اللذان يمنعان الإقياء) فتستعمل بشكل حصري تقريباً لمعالجة الاضطرابات الهضمية.

II. الأدوية المستعملة في الداء القرحي الهضمي

على الرغم من أن إمبراضيات الداء القرحي الهضمي ليست مفهومة بشكل تام، إلا أنه أمكن تمييز عدة عوامل مسببة رئيسية: استعمال مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، الضخم بالمطويات البوابية H₂ سلبية الغرام، زيادة إفراز حمض كلور الماء، وعدم كفاية دفاع المخاطية ضد الحمض المعدي. تتضمن الأساليب العلاجية: (1) استئصال الضخم بالملوية البوابية (2) إنقاص إفراز الحمض المعدي مع استعمال مضاعسات مستقبل H₂ أو PPIs، و/أو (3) إعطاء أدوية تقي مخاطية المعدة من الناذي، مثل ميزوبروستول وسوكرافات، (ملاحظة: إذا كان المريض غير قادر على تحمل العلاجات السابقة، فيمكن تعديل الحمض المعدي بمضادات حموضة غير قابلة للامتصاص.) يلخص الشكل 1-28 الأدوية الفعالة في معالجة الداء القرحي الهضمي.

A. العوامل المضادة للميكروبات

تتطلب المائجة المثالية للمرضى المصابين بالداء القرحي الهضمي (العفجي والمعدي) الذين لديهم خمج بالملوية البوابية إعطاء صادات حيوية. ولتأكيد وجود الضخم بالملوية البوابية تؤخذ خزعة للمخاطية المعدي عبر انتظير هضمي، أو تجرى اختبارات مصلية أو اختبار البولية في التئس. يبدي الشكل 2-28 عينة من خزعة تظهر فيها الملوية البوابية مرافقة للمخاطية المعدي، يؤدي استئصال الملوية البوابية إلى شفاء سريع للقرحات الهضمية الفعالة مع انخفاض معدلات التئس (أقل من 15% مقارنة مع 60-100% سنوياً عند المرضى المصابين بالقرحات البدية التي تعالج بالمعالجة المضادة للإفراز التقليدية). الاستئصال إنتاج للملوية البوابية

الأدوية المستعملة لمعالجة القرحة الهضمية

العوامل المضادة للميكروبات

- Amoxicillin
- Bismuth compounds
- Clarithromycin
- Metronidazole
- Tetracycline

محررات مستقبل H₂ الهيستامينية

- Cimetidine
- Famotidine
- Nizatidine
- Ranitidine

مثبطات مضخة البروتون

- Esomeprazole
- Lansoprazole
- Omeprazole
- Pantoprazole
- Rabeprazole

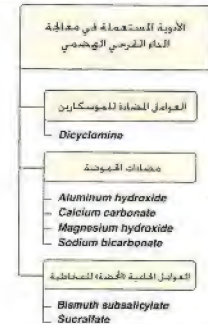
البروستاغلانينات

- Misoprostol

الشكل 1.28

ملخص للأدوية المستعملة في معالجة القرحة الهضمية.

(تابع الشكل في الصفحة التالية)



الشكل 1.28 (تتمتع)

ملخص للأدوية المستعملة في معالجة
الداء القرصي الهضمي

(80-90%) ممكن بواسطة عدد من المشاركات الدوائية. حاليا تطبيق معالجة دوائية لمدة أسبوعين، ويمكن أن تكون معالجة ثلاثية تتألف من PPI + ميترونيدازول أو أموكسيسيلين + كلاريثروميسين، أو معالجة رباعية تتألف من bismuth + subsalicylate + ميترونيدازول + نيتراسايلكلين + PPI. تعطي هذه المعالجة استئصالا بنسبة 90% أو أكثر. أملاح البيرموث لا تعدل الحمض المعدي وإنما تثبط الببسين وتزيد إفراز المخاط، فتساعد على تشكيل حاجز أمام انتشار الحمض في القرحة. إن المعالجة بمضاد حيوي مفرد هي أقل فعالية (نسب استئصال 20-40%) وتؤدي إلى مقاومة على الصادات الحيوية ولا ينصح بها على الإطلاق. كذلك لا ينصح بتبديل الصاد الحيوي (أي، مثلا لا تبدل الأموكسيسيلين بالأميسيلين أو الإريثروميسين بالكلاريثروميسين أو الدوكسيسايلكلين بالنيتراسايلكلين). (لاحظ أن GERD، أو حرقة القواد، لا يترافق مع المثوية البوابية ولا يستجيب للمعالجة بالصادات.)

B. تنظيم إفراز الحمض المعدي

يتبته إفراز الحمض المعدي من قبل الخلايا الجدارية للمخاطية المعدية بواسطة الأسيتيل كولين والهيستامين والفاسترين (الشكل 28-3). إن ارتباط الأسيتيل كولين أو الهيستامين أو الفاسترين بواسطة المستقبل يؤدي إلى تفعيل إنزيمات بروتين كيناز التي بدورها تثبه مضخة ATPase بروتينية فتفرز شوارد الهيدروجين بالنياد مع شوارد البوتاسيوم إلى داخل لعة المعدة. تقوم قناة الكلور بالربط بين خروج الكلور وتحرر شوارد الهيدروجين. وبالتقابل يؤدي ارتباط البروستاغلاندين E2 والوسوماتوستاتين بالمستقبل إلى تثبيط إفراز الحمض المعدي. (يسبب ارتباط الهيستامين تفعيل أدنيل سايكلاز، بينما يؤدي ارتباط البروستاغلاندين E2 إلى تثبيط الإنزيم. يعمل الفاسترين والأسيتيل كولين من خلال تحريض زيادة مستويات الكالسيوم داخل الخلية.)

C. معاكسات مستقبل H2

بالرغم من أن معاكسات مستقبلات الهيستامين H2 تحصر أفعال الهيستامين على كل مستقبلات H2 فإن استعمالها السريري الرئيسي هو في تثبيط إفراز الحمض المعدي، حيث تكون فعالة بشكل خاص ضد الإفراز الحمضي الليلي. تنقص هذه الأدوية التراكيز داخل الخلية لـ cAMP وبالتالي تنقص إفراز الحمض المعدي، وذلك من خلال الحصار التنافسي لارتباط الهيستامين بمستقبلات H2. الأدوية الأربعة المستعملة في الولايات المتحدة - *cimetidine* و *ranitidine* و *famotidine* و *nizatadine* - تثبط بقوة (أكثر من 80%) من الإفراز القاعدي للحمض المعدي وكذلك المحرض باللعلم. السيميتيدين هو معاكس مستقبل الهيستامين H2 النموذجي ولكن فائدته محدودة بسبب تأثيراته الضائرة وتداخلاته الدوائية.

1. **الأفعال:** إن معاكسات مستقبل الهيستامين H2، وهي *cimetidine* و *ranitidine* و *famotidine* و *nizatadine*، تعمل بشكل انتقائي على مستقبل H2 في المعدة والأوعية الدموية ومواضع أخرى، ولكن ليس لها تأثير على مستقبلات H1. إنها معاكسات تنافسية للهيستامين وهي عكوسة بشكل كامل. كما أنها تثبط إفراز الحمض المعدي المحرض بالهيستامين أو الفاسترين، ولكنها تثبط إفراز الحمض المعدي المحرض بالأسيتيل كولين أو الببتاينيكول بشكل جزئي فقط.

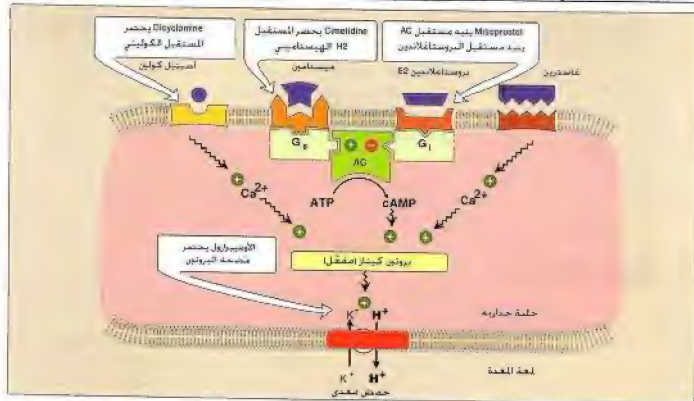
2. **الاستعمالات العلاجية:** تناقص استعمال هذه العوامل مع ظهور مشكلات مضخة البروتون PPIs.

3. **القرحات الهضمية:** جميع الأدوية الأربعة متعادلة الفاعلية في تعزيز شفاء

الشكل 2.28

المثوية البوابية والمخاطية المعدية.





الشكل 3.28

تأثيرات الأسيتيل كولين والهستامين والبروستاغلاندين E2 والغاسترون على إفراز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية. Gs و Gi هي بروتينات تتواسط التأثير للنبيذ أو المثبط للمستقبل المقترن مع الأدينيليل الحلقي (AC).

القرحات المعدية والعفجية، ولكن التكمش شائع بعد إيقاف المعالجة بمعاكسات H2 (60-100% في السنة). إن المرضى المصابين بقرحات محترضة بـ NSAIDs يجب معالجتهم بـ PPIs لأنها تشفي وتمنع حدوث قرحات في المستقبل بشكل أفضل من معاكسات H2.

b. قرحات الكرب الحادة، تشبه هذه الأدوية في تدبير قرحات الكرب الحادة المرافقة للرضوح (الرضوح) الفيزيائية الكبرى عند المرضى عاالو الخطورة في وحدات العناية المركزة. تعطى هذه الأدوية عادة بالحقن الوريدي.

c. الجزر المعدي المريئي (GERD)، أطلقت في الأسواق حديثاً معاكسات H2 بجرعات منخفضة بدون وصفة طبية (OTC)، حيث تبين أنها فعالة في الوقاية والمعالجة ضد حرقنة الفؤاد (الجزر المعدي المريئي). إلا أن 50% من المرضى لا يجدون فائدة منها، وأن يفضل استعمال PPIs في معالجة هذا الاضطراب. قد لا تفرج معاكسات H2 الأعراض قبل 45 دقيقة لأن عملها هو إيقاف إفراز الحمضي. أما مضادات الحموضة فهي أكثر فعالية في تعديل الإفراز الحمضي الموجود مسبقاً في المعدة، ولكن تأثيراتها مؤقتة. وأخيراً فإن التحمل لتأثير معاكسات H2 يمكن أن يحدث خلال أسبوعين من المعالجة.

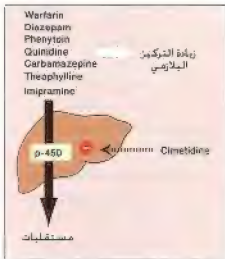
3. الجراثيم الدوائية

a. Cimetidine: يعطى السيميتدين ومعاكسات H2 الأخرى فموياً، ويتوزع في أنحاء الجسم بشكل واسع (يُقرَّر في حليب الأم ويعبر المشيمة)، ويُطرح بدرجة رئيسية في البول (الشكل 4-28). يمتلك السيميتدين بشكل طبيعي عييراً نصفياً مصلياً (فصير) الجُرداد في حال فشل الكلية. حوالي 30% من جرعة السيميتدين تتحلل



الشكل 4.28

إسقاط السيميتيدين ومضمره



الشكل 5.28

التداخل الدوائي مع السيميتيدين

ببطء بواسطة جملة الأوكسيناز الميكروومية الكبدية ذات الوظيفة المختلطة (ص 14)، وتتداخل مع استقلاب العديد من الأدوية الأخرى؛ أما 70% الأخرى فتتطرح بدون تبدل في البول. يجب أن تنقص جرعة هذه الأدوية عند المصابين بالفشل الكلوي أو الكبدي. يثبط السيميتيدين المسبتوكروم P450 ويمكنه أن يبطئ استقلاب عدة أدوية (مثل أنوارفارين والديازيبام والفينيتوين والكوليدينين والكاربامازيبين والثيوفيلين والإيمبرامين؛ الشكل) وبالتالي يقوي أفعالها مما يؤدي أحيانا إلى تأثيرات سريرية ضائرة خطيرة.

Ranitidine: يمتلك الرانتيدين فعلاً أطولاً مع السيميتيدين، وهو أكثر قوة منه بخمسة إلى عشرة أضعاف. وخلافه للسيميتيدين، فإن للرانتيدين تأثيرات جانبية صغرى ولا يسبب تأثيرات مضادة للأندروجين ومنبهة للبرولاكتين، ولا يثبط جملة الأوكسيناز الميكروومية المختلطة الوظيفة في الكبد وبذلك فلا يؤثر على تراكيز الأدوية الأخرى.

Famotidine: يشبه الرانتيدين في الفعل الفارماكولوجي، ولكنه أقوى من السيميتيدين بعشرين إلى خمسين ضعفاً، ومن الرانتيدين بعشرين ضعفاً.

Nizatidine: يشبه الرانتيدين في أفعاله الفارماكولوجية وفاعليته، وخلافاً للسيميتيدين والرانتيدين والفاموتيدين التي تستقلب كبدياً، فإن النيزاتيدين يصرح بشكل رئيسي من الكلية. توافره العيني 100% تقريباً بسبب ضائلة الاستقلاب بالمرور الأولي للنيزاتيدين، لا توافره منه مستحضرات الحقن الوريدي.

4. **التأثيرات الضائرة**: التأثيرات الضائرة للسيميتيدين صغيرة عادة وتترافق بدرجة رئيسية مع الفعالية الفارماكولوجية للدواء — وهي إيقاض إنتاج الحمض المعدي. تحدث التأثيرات الجانبية عند قليل من المرضى فقط ولا تتطلب إيقاف الدواء. فعموماً، تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً الصداع، الدوخة، الإسهال، الألم العضلي، تحدث التأثيرات العصبية المركزية الأخرى (تخليق، إهلاسات) بدرجة رئيسية عند المسنين من المرضى أو بعد الإعطاء الوريدي. يمتلك السيميتيدين أيضاً تأثيرات غذية صماوية لأنه يعمل كمضاد للأندروجين غير ستيرويدي. تتضمن هذه التأثيرات: التثدي، ثر الحليب (استمرار إفراز الحليب)، ونقص عدد الثلثاف. تثبط جميع هذه الأدوية، ما عدا الفاموتيدين، الاستقلاب بالمرور الأولي للإيثانول. إن الأدوية مثل Ketoconazole والتي يعتمد امتصاصها المعدي على الوسط الحمضي لن تمتص بشكل كاف إذا أخذت مع أحد هذه الماكسات.

D. مثبطات مضخة البروتون (PPIs) - H⁺/K⁺ATPase

يعد الأوميسرازول الدواء الأول في صف الأدوية التي ترتبط بجملة إنزيم H⁺/K⁺ATPase (مضخة البروتون) في الخلية الجدارية، فتثبط إفراز شوارد الهيدروجين إلى المعدة. إن مضخة البروتون المرتبطة بالغشاء هي الخطوة النهائية في إفراز الحمض المعدي (الشكل 28-3). تتوافر حالياً أربعة أدوية إضافية من PPIs: Lansoprazole و Pantoprazole و Rabeprazole و Esomeprazole.

1. **الأفعال**: جميع هذه المركبات هي ثلاث دوائية مع تثليث معوي مقاوم للحمض لسماتها من التثويش المبكر بواسطة الحمض المعدي. يزول الغلاف في الوسط القلوي للعصج، وتمتص طليعة الدواء (وهي أساس ضعيف) وتنتقل إلى قنوات الخلايا الجدارية، حيث تتحول هناك إلى الشكل الفعال الذي يتفاعل مع نهاية سيستين من مضخة H⁺/K⁺ATPase مشكلاً رابطاً تشاركياً مستقراً. يتطلب اصطلاح

هذا الإنزيم من جديد حوالي 10 ساعة، جميع مثبطات مضخة البروتون يجرعاتها القياسية تثبط الإفراز الحمضي الأساسي والمحرض أكثر من 90%. يبدأ تثبيط الحمض خلال 2-4 ساعة بعد الجرعة الأولى من الالانكسوبرازول، وأبكر قليلاً من ذلك بالانكسبة للأوميبرازول، هناك أيضاً منتج ضوئي يحتوي أوميبرازول مرتبط مع بكتاريونات السوديوم من أجل امتصاص أسرع، ومتوفر بشكل مسحوق يتم حله في الماء ويؤخذ فمويًا، إضافة إلى توفر الشكل المحفطي.

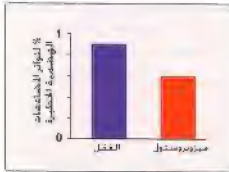
2. الاستعمالات العلاجية: إن تثبيط مثبطات مضخة البروتون على معاكسات H₂ الغوستاميتية في تثبيط الإفراز الحمضي وشفاء القرحة الهضمية قد جعلها الأدوية المفضلة في معالجة التهاب المريء التشنجي والقرحة العنقية ومن أجل المعالجة المديدة لحالات حرط الإفراز الحمضي المرضية (مثل متلازمة زولينجر-إليسون، حيث يسبب الورم المنتج للحمض إفراز حمض كلور الماء). تمت الموافقة على استعمال هذه الأدوية في معالجة GERD. أظهرت الدراسات السريرية أن مثبطات مضخة البروتون تنقص اختطار النزف من القرحة الناتجة عن الأسبرين أو مضادات الالتهاب الستيرويدية الأخرى (NSAIDs). تستعمل هذه الأدوية أيضاً بنجاح مع الصادات الحيوية لاسئصال الملوية البوابية HP. للحصول على التأثير الأعظمي لـ PPIs يجب تناولها قبل 30 دقيقة من الفطور أو الوجبة الرئيسية في اليوم. إذا كان هناك ضرورة لمعكسات H₂ فيجب إعطائها بعد وقت من PPIs من أجل التأثير الأفضل، إذ أن معاكسات H₂ ستقتصر فعالية مضخة البروتون، في حين أن وجود مضخات نشطة ضروري لكي تكون PPIs فعالة. إن المرضى المصابين بـ GERD والذين تكون PPIs فعالة لديهم بجرعة واحدة يوميًا، يمكن تحسين السيطرة على أعراضهم بزيادة الجرعة إلى مرتين يوميًا أو إبقاء PPIs في الصباح وإضافة معاكس H₂ في المساء.

3. الأعراض الدوائية: جميع هذه الأدوية هي مستحضرات ذات إطلاق متأخر، وبضالة زمن طريق الدم. (يتوافر بعضها أيضاً للحقن الوريدي). تطرح مستحضرات هذه الأدوية في البول والبراز.

4. التأثيرات الضارة: مثبطات مضخة البروتون جيدة التحمل عموماً، ولكن هناك قلق حول سلامتها على المدى البعيد بسبب زيادة إفراز الغاسترين. بيئت الدراسات على الحيوان زيادة حدوث أورام الكارسينويد المعدي والتي قد تكون لها علاقة بتأثيرات نقص حمض كلور الماء المطول وطرط غاسترين الدم الثانوي، ولكن ذلك لم يشاهد عند الإنسان. لوحظت زيادة في تراكيز الجراثيم القابلة للحياة في المعدة مع الاستعمال المستمر لهذه الأدوية. يثبط الأوميبرازول استقلاب الوارفارين والقيثين والديازيبام والسايكلوسبورين، أما مثبطات مضخة البروتون الأخرى فلا تسبب تفاعلات دوائية. المعالجة المطولة بالعوامل التي تثبط الحمض المعدي كمضخات البروتون ومعكسات H₂ قد تؤدي إلى عوز فيتامين B₁₂ لأن الحمض ضروري لامتصاصه. أيضاً، إن وجود pH منخفض في المعدة ضروري من أجل امتصاص منتجات كربونات الكالسيوم في الجزء العلوي من الأمعاء. إن زيادة pH المعدة يزيد احتمال حدوث امتصاص ناقص لكربونات الكالسيوم. الخيار الفعال عند المرضى الذين يتناولون أدوية منقطة للحمض لفترة طويلة هو استعمال مستحضرات الكالسيوم كمصدر للكالسيوم، إن امتصاص ملح الستيرات لا يتأثر بواسطة pH المعدي. تزايد التقارير التي تتحدث عن حدوث إسهالات و التهاب كولون بواسطة المطبات الضعيفة عند المرضى الذين يتناولون PPIs في المجتمع؛ ولذلك يجب أن ينصح المرضى بإيقاف تناول PPIs إذا كان لديهم إسهالات لعدة أيام وأن يتصلوا بأطبايهم من أجل تقييم حالاتهم.

E. البروستاغلاندينات

يتم إفراز البروستاغلاندين E2 من مخاطية المعدة وهو يثبط إفراز حمض كلور الماء ويثبه إفراز المخاط والبيكربونات (تأثير الحماية الخلوية). يعتقد أن لعوز البروستاغلاندينات علاقة بأمراضية القرحة الهضمية، تم قبول كل من الميزوبروستول Misoprostol (وهو مشابه مستقر للبروستاغلاندين E1) وبعض مثبطات مضخة البروتون كملاجات للوقاية من القرحة الهضمية المحرنة بـ NSAIDs (الشكل 6-28). تعد البروستاغلاندينات أقل فعالية من مضادات H2 ومثبطات مضخة البروتون PPIs في المعالجة العادية للقرحة الهضمية. وعلى الرغم من أن الميزوبروستول يمثل أمملاً حامية للخلايا فإنه فعال فقط بالجراحات العالية التي تنقص إفراز الحمض المعدي. قد يكون الاستعمال الروتيني الوقائي للميزوبروستول غير مبرر إلا عند المرضى الذين يتناولون NSAIDs ولديهم اختلال عال لحدوث القرحة المحرنة بـ NSAIDs كما هو الحال عند المسنين أو المسايين بضعافات القرحة، يسبب الميزوبروستول، على نحو مشابه للبروستاغلاندينات الأخرى، تقيضاً حيمياً ويمنع استعماله أثناء الحمل. الإسهال والغثيان المرتبطان بالجرعة هما التأثيران الضاران الأكثر شيوعاً ويحدثان من استعمال هذا الدواء.



الشكل 6.28

ينقص الميزوبروستول المضاعفات المعدية المعوية الخطيرة عند المسايين بالتهاب المفاصل الربياني ويتناولون NSAIDs.

F. الأدوية المضادة للمسكاريني

إن تثبيع المستقبل المسكاريني يزيد حركة السبيل الهضمي والفعالية الإفرازية. يمكن استعمال مأكس كوليني مثل دايساكلومين Dicyclomine كمساعد في التدبير العلاجي لداء القرخي الهضمي وفي متلازمة زولينجر إليسون، خصوصاً عند المرضى المعدين على العلاجات القياسية، ولكن ما يحد استعماله هو تأثيراته الجانبية العديدة (كاضطرابات النظم القلبي، وجفاف الفم، والإمساك، والاحتباس البولي).

G. مضادات الحموضة

هي أمميس ضعيفة تتفاعل مع الحمض المعدي لتتسلك ماء وملحاً تنتقص الحموضة المعدية. ولأن البيسمين يتعمل في pH أكبر من 4، فإن مضادات الحموضة تنتقص فعاليتها أيضاً.

1. التركيب الكيمياء للمضادات لحموضة: تختلف المستحضرات المضادة للحموضة على نحو واسع في تركيبها الكيمياء، وسعتها المعدلة للحمض، ومحتواها من الصوديوم، واستساغتها، وسعرها. يعتمد التعديل الحمضي لمضاد الحموضة على سعته في تعديل حمض كلور الماء المعدي وعلى ما إذا كانت المدة معتلة أو فارغة (الطعام يؤخر إفراغ المعدة، سامحاً بزم أكبر لمضاد الحموضة بأن يتفاعل). مضادات الحموضة الأكثر استعمالاً هي تلك المحتوية على الألمنيوم والمغنيزيوم مثل هيدروكسيد الألمنيوم (عادة خليط من $Al(OH)_3$ وأوكسيد هيدرات المنيوم) أو هيدروكسيد المغنيزيوم ($Mg(OH)_2$) تستعمل إما لوحدها أو بالمشاركة. تتفاعل كربونات الكالسيوم ($CaCO_3$) مع حمض كلور الماء فينتج CO_2 و HCl ، وهو مستحضر شائع الاستعمال. قد يسبب الاستعمال الجاهزي لبكربونات الصوديوم ($NaHCO_3$) قلاء استقلابياً غابراً، ولذلك لا يحدد استعمال مضاد الحموضة هذا بشكل مديد.

2. الاستعمالات العلاجية: إن مضادات الحموضة العاوية على الألمنيوم والمغنيزيوم تستعمل من أجل تقريع أعراض داء القرحة الهضمية وGERD وقد تبرز شفاء القرحة العفوية، ولكن البيئة على نجاحها في معالجة القرحة المعدية العادية أقل إقناعاً؛ ولذلك تستعمل هذه الأدوية كخط علاجي آخر. (تستعمل أيضاً مستحضرات كربونات الكالسيوم في معالجة تخلخل العظام).

3. التأثيرات الضائرة: قد يسبب هيدروكسيد الألمنيوم إمساكاً. أما هيدروكسيد المغنيزيوم فيميل إلى إحداث الإسهال. المستحضرات التي تجمع هذه المركبات تساعد في تعديل وظيفة الأمعاء. يمكن أن يؤدي ارتباط الفوسفات مع مضادات

الحموضة الحادة على الألويمينوم إلى نقص فوسفات الدم، وبالإضافة إلى احتمال حدوث القلاء الجهازى، فإن بيكرينوات الصوديوم يحرر CO₂ مما يسبب التحشُّس وتطيل البشن. إن امتصاص الهوابسك (Ga³⁺, Al³⁺, Mg²⁺) من مضادات الحموضة لا يسبب عادة مشكلة عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية، ولكن محتوى مضادات الحموضة من الصوديوم أمرهم عند المصابين بارتفاع الضغط أو قصور القلب الاحتقاني. التأثيرات الضائرة قد تحدث أيضاً عند مرضى القصور الكلوي بسبب تراكم المغنيزيوم والكالسيوم والصوديوم وشوارد أخرى. إن المدخول العالي من بيكرينوات الكالسيوم مع الكالسيوم الموجود في الطعام قد يؤدي إلى فرط كالسيوم الدم.

H. العوامل المحصنة للمخاطية

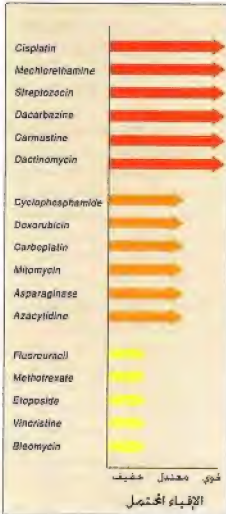
تعرف هذه المركبات بالمركبات المحصنة (الحامية) للخلية، وتمتلك عدة أفعال حيث تعزز آليات حماية المخاطية من الأذية، وتقلص الانتهاب، وتشفى القرحات الموجودة.

1. **سوكرالفات Sucralfate**: يتألف هذا المركب من هيدروكسيد الألويمينوم وسكاروز السلفات، ويعمل من خلال الارتباط بالمجموعات المشحونة إيجابياً في بروتينات المخاطية الطبيعية والمتغيرة. يصنع السوكرالفات هلاماً مقدماً مع الخلايا الظهارية مشكلاً حاجزاً فيزيائياً يعيق انتشار حمض كلور الماء، ويمنع تقويض المخاطية بواسطة البسسين والعصعص. ويثبه السوكرالفات أيضاً تحرير البروستاغلاندين والمخاط والبيكرينوات، ويثبط هضم المعدي، ومن خلال هذه الآليات وغيرها فإن السوكرالفات يتأقش القرحات المعوية بشكل فعال، ويستعمل كعلاج صيانة طويلة الأمد للوقاية من التكرس. يتطلب السوكرالفات وسطاً حمضياً من أجل تفعيله، لذلك يجب أن لا يعطى مع مضادات H₂ أو مع مضادات الحموضة. يمتص جزء قليل من الدواء إلى الدوران الجهازى، إنه دواء جيد التحمل، ولكنه يتداخل مع امتصاص أدوية أخرى حيث ترتبط بها. السوكرالفات لا يمنع حدوث القرحات المحرصة بـ NSAIDs ولا يشفي القرحات المعوية.

2. **تحت سالييلات البيرموث Bismuth Subsalicylate**: تشفى مستحضرات هذا المركب القرحات الهضمية بشكل فعال، وبالإضافة إلى أضالها المضادة للمكروبات فهي تثبط فعالية البسسين، وتزيد إفراز المخاط، وتتداخل مع البيروتينات السكرية في الأنسجة المخاطية المتضررة فتغلظ فوهة القرحة وتحميها.

III. الأدوية المستعملة لضبط الإقياء المحرض بالعلاجية الكيميائية

على الرغم من أن الغثيان والإقياء قد يحدثان في حالات مختلفة (مثل داء الحركة، الحمل، أو التهاب الكبد) ويسببان دوماً شعوراً غير سار للمريض، إلا أن الغثيان والإقياء التاليفيين عن العديد من أدوية المعالجة الكيميائية هما اللذان يتطلبان تدبيراً فعالاً. يعاني حوالي 70 إلى 80% من جميع المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي من الغثيان أو الإقياء. العديد من العوامل تؤثر على حدوث الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية وشدة (الشكل 7-28)، منها نوع الدواء والجرعة وطريق الإدخال وبرنامج الإعطاء. بالإضافة إلى عوامل تتعلق بالمرضى، مثلاً، الشهايات والنساء هم أكثر استعداداً من الرجال والمرضى الأكبر سناً، كما أن 10 إلى 40% من المرضى يصابون بالغثيان والإقياء قبل تناول المعالجة الكيميائية (Anticipatory Vomiting). إن الإقياء لا يؤثر فقط على نوعية الحياة، ولكنه قد يؤدي أيضاً إلى رفض تناول معالجة شافية جداً، بمضادات التشوش. أيضاً، يمكن للإقياء غير المسيطر عليه أن يسبب التجفاف واضطرابات عميقة في التوازن الاستقلابي وفترة التغذية.



الشكل 7-28

مقارنة احتمال حدوث الإقياء بين الأدوية المضادة للغثيان.

A. الآليات المطلقة للإقياء

يمثلك موضعان في جذع الدماغ أدواراً رئيسية في السبيل الانعكاسي للإقياء. إن منطقة الزناد المستقبلة الكيميائية المتوضعة في الباحة الخلفية (وهي بنية محيطة بالبلطين في النهاية الذيلية للبلطين الرابع) تتوضع خارج الحائل الدماغي الدماغي، وبالتالي فهي تستجيب مباشرة للمنبهات الكيميائية في الدم أو السائل الدماغي الشوكي. الموضع الهام الثاني هو مركز الإقياء المتوضع في التشكل الشبكي الجانبي للبصلة، وهو ينظم الآليات الحركية للإقياء. يستجيب مركز الإقياء أيضاً للدخول الوارد من الجهاز الدهليزي، والمحيط (البلعوم والسبيل الهضمي)، وبني جذع الدماغ والبنى القشرية. يعمل الجهاز الدهليزي بدرجة رئيسية في داء الحركة.

B. الأفعال المثبطة لعوامل المعالجة الكيميائية

يمكن لأدوية المعالجة الكيميائية (أو مستقبلاتها) أن تعمل على نحو مباشر مطلقاً الزناد للمستقبلات الكيميائية في البصلة أو مركز الإقياء؛ تلعب العديد من المستقبلات العصبية بما فيها مستقبل الدوبامين D2 ومستقبل السيروتونين 5-HT₂ دوراً حاسماً. في الغالب، يمكن للأدوية المعالجة الكيميائية أو رواتبها (وحتى المنبهات المرافقة للمعالجة الكيميائية مثل جو غرفة المعالجة أو الطبيب أو الممرضة التي تعطي المعالجة) أن تعمل مراكز الدماغ العليا وتطلق الإقياء. يمكن لأدوية المعالجة الكيميائية أن تؤثر محيطياً إذ تسبب أذية في السبيل الهضمي وتطلق السيروتونين من الخلايا الحية للكرور في مخاطية المعى البقي. يقوم السيروتونين بتنشيط مستقبلات 5-HT₃ في العصب المبهوم والألياف الحشوية الواردة التي تحمل الإشارات الحسية إلى البصلة مؤدية إلى الإقياء.

C. الأدوية المضادة للإقياء

إذا أخذت بالاعتبار الآليات المعقدة التي تدخل في غفلة الإقياء، فليس من المفهش أن تمثل مضادات الإقياء أنواعاً عديدة (الشكل 8-28) مختلفة الفعالية (الشكل 8-28). إن الأدوية المضادة للموسكارين ولأسها معاكس مستقبل الموسكارين، السكوبولامين Scopolamine، ومعاكسات «مستقبل HT، مثل dimenhydrinate و cyclizine و meclizine مفهدة جداً في داء الحركة، ولكنها غير فعالة ضد المواد التي تعمل مباشرة على منطقة الزناد للمستقبلات الكيميائية. تتضمن الأصناف الرئيسية للأدوية المستعملة لضبط الغثيان والإقياء الناجمين عن المعالجة الكيميائية ما يلي:

1. **فينوثيازينات Phenothiazines**: هذه المجموعة فعالة كمواول مضادة للإقياء وتتضمن بروكلوربيرازين والثيترينازين، وتعمل مباشرة بحصار مستقبلات الدوبامين، وهي فعالة ضد أدوية المعالجة الكيميائية المحرصة للإقياء المنخفض إلى المعتدل (مثل فلورويوراسيل، ودوكسوروبيسين؛ الشكل 7-28). على الرغم من أن زيادة الجرعة تحسن من الفعالية المضادة للإقياء فإن التأثيرات الجانبية (هبوط ضغط الدم، والتلطم) مرتبطة بالجرعة. تتضمن التفاعلات الجانبية الضائرة الأخرى أعراض خارج هرمية وتركن.

2. **حاصرات مستقبل السيروتونين 5-HT₃**: تحتل الأدوية مكاناً هاماً في معالجة الإقياء المرتبط بالمعالجة الكيميائية. ويتمتاز بطول مدة فعلها. إن المعاكسات النوعية لمستقبلات 5-HT₃ - مثل Palonosetron و Granisetron و Ondansetron و Dolasetron - تحصر انتقائياً مستقبلات 5-HT₃ في المحيط (الألياف الواردة البهيمية الحشوية) وفي الدماغ (منطقة الزناد). يمكن إعطاء هذه الأدوية كجرعة وحيدة قبل المعالجة الكيميائية (وردياً أو فمياً) وهي فعالة ضد كل درجات

الأدوية المستعملة لمعالجة الغثيان والقيء الحرض بالمعالجة الكيميائية

السيمونازينات

Fractolperazine

محصرات مستقبل السيروتونين 5-HT₃

Dolasetron

Granisetron

Ondansetron

Palonosetron

بغائيل البنزيميدات

Metoclopramide

الموتروفينونات

Droperidol

Haloperidol

المعزوزات/الزيميدات

Alprazolam

Lorazepam

الستيرويدات القشرية

Dexamethasone

Methylprednisolone

كانابينويدات

Dronabinol

Nabilone

محصر مستقبل المادة 1 / p نوروكين

Aprepitant

البنيلك 8.28

ملخص للأدوية المستعملة في الغثيان والإقياء الحرض بالمعالجة الكيميائية.

الإقياء المحرض علاجياً. بينت تجربة واحدة أن Ondansetron و Granisetron وقياً من الإقياء عند 50% إلى 60% من المرضى المعالجين بالسيزيلاتين. تستقلب هذه الأدوية بدرجة كبيرة بالكبد إلى هيدروكسي دولاسيترون، وهو المستقلب الفعال للدولاسيترون. لذلك يجب ضبط هذه الأدوية عند المصابين بقصور الكبد. يتم الإطراح عبر البول. الصداع تأثير جانبي شائع. يمكن أن يحدث الدولاسيترون تغيرات في تخطيط القلب الكهربائي مثل تطاول مسافة QT، ولذلك يجب إعطاؤه بحذر عند ذوي الخطورة. هذه الأدوية مكلفة.

3. **البنزأמידات البديلة** Substituted Benzamides: الميتوكلوبراميد هو واحد من البنزأמידات البديلة ذات الفعالية المضادة للإقياء، وهو فعال جداً في جرعاته العالية ضد السيزيلاتين (المحرض القوي للإقياء) حيث يمنع الإقياء عند 30% إلى 40% من المرضى وينقصه عند الغالبية. إلا أن تأثيراته المضادة للمصابين بما فيها الترنك والإسهال وأعراض خارج هرمية قد حدثت من استعماله بالجرعات العالية.

4. **بوتروفينون** Butyrophenone: يعمل Droperidol و Haloperidol على حصر مستقبلات الدوبامين. يعد البوتروفينون من مضادات الإقياء معتدلة الفعالية، أما Droperidol فقد استعمل على نحو شائع من أجل الترنك في التحطير الهضمي والجراحة. ويشترك عادة مع الأفيونات والبتروديازيبينات، ولكنه قد يطول فترة QT. ويستند به في الممارسة الحالية للمرضى الذين لا يستطيعون بشكل كاف للأدوية الأخرى. لقد تبين أن الجرعة العالية من الهالوبيريديول تعادل بفعاليتها تقريباً الجرعة العالية من الميتوكلوبراميد في الوقاية من الإقياء المحرض بالسيزيلاتين.

5. **البنزوديازيبينات** Benzodiazepines: إن الفعالية المضادة للإقياء للبرازييام والبرازولام منخفضة، وقد تنجم تأثيراتها النافعة من الخصائص المركبة والعالة للقلق والمهدئة للنسيان. إن هذه الخصائص تنسبها تجعل من البنزوديازيبينات مفيدة في معالجة الإقياء الاستباقي.

6. **الستيرويدات القشرية**: إن كلاً من الديكساميثازون والميثيل بريدنيزولون فعال بنفسه ضد الإقياء الخفيف إلى المتوسط المحرض بالعلاج الكيميائي، إلا أنها تستعمل بشكل أكثر شيوعاً مع أدوية أخرى. إن الآلية المضادة للإقياء غير معروفة، ولكن قد تكون متعلقة بحصر البروستاغلاندينات. يمكن أن تسبب هذه الأدوية الأرق وفقر سكر الدم عند المرضى المصابين بالسكري.

7. **الكانابينويد (مركبات القنب)**: إن مشتقات الماريجوانا بما فيها Dronabinol و Nabilone فعالة ضد الإقياء المعتدل المحرض بالعلاج الكيميائي، ولكنها نادراً ما تكون الخط العلاجي الأول بسبب تأثيراتها الجانبية الخطيرة التي تشمل الانزعاج والإعلاسات والترنك والدوار وعدم التوجه. وعلى الرغم من خصائصها الذهانية فقد لا يكون ثقلها المضاد للإقياء علاقة بالدماغ، لأن الكانابينويد الصناعية التي تخلص من الفعالية الذهانية هي مضادة للإقياء.

8. **حاصر المادة P / مستقبل نوركتين-1**: ينتمي Aprepitant إلى عائلة جديدة من العوامل المضادة للإقياء. ويستهدف مستقبل التوركتين في الدماغ. ويحصر أضداد المادة العليمية. يحل Aprepitant عادة شويماً مع الديكساميثازون و Palonosetron. يخضع للاستقلاب الكبدي الشامل. بالسيتوكروم CYP3A4 بدرجة رئيسية. وكما هو متوقع. يمكن أن يؤثر على استقلاب الأدوية الأخرى التي تستقلب بهذا الأنزيم. يمكن لا Aprepitant أن يحرض هذا الأنزيم. وبالتالي يؤثر في الاستجابات لأدوية أخرى. مثلاً: يمكن أن يؤدي استعماله المتزامن مع الوارفارين إلى تقصير العمر



الشكل 9.28

فاعلية الأدوية المضادة للإقياء.



الشكل 10.28

الفعالية المضادة للقيء لبعض المشاركات الدوائية ضد نوب الإقياء خلال 24 ساعة الأولى من المعالجة الكيميائية للسيترلاتين.

النسفي لمضاد التشنج. يبدو أن الإمساك والتعب من التأثيرات الجانبية الرئيسية له. 9. أنظمة المشاركين، تشترك الأدوية المضادة للإقياء غالباً من أجل زيادة من الفعالية المضادة للإقياء وانقاص السمية (الشكل 10-28). إن السيتروديدات القشرية، وأكثرها شيوعاً الديكساميثازون، تزيد الفعالية المضادة للإقياء عندما يعطى مع جرعة عالية من الميتوكلوبراميد (معاكس 5-HT₃) أو الفينوثيازين أو البوتيرفينون أو الكانايثويد أو الفيتروديازيبين. تعطى غالباً مضادات الهيستامين مثل دايفينهيدرامين مشتركة مع جرعة عالية من الميتوكلوبراميد لتتقص من التفاعلات خارج الهرمية، أو مع السيتروديدات القشرية لتعكس الإسهال المحرض بالميتوكلوبراميد.

IV. مضادات الإسهال Antidiarrheals

إن ازدياد حركة السبيل الهضمي ونقص امتصاص السوائل هما عاملان رئيسيان في الإسهال. تشمل الأدوية المضادة للإسهال: الأدوية المضادة للحركة، الأدوية الامتزازية، والأدوية المعدلة لنقل السوائل والكهارل (الشكل 11-28).

A. الأدوية المضادة للحركة

هناك دواءان يستعملان على نحو واسع للسيطرة على الإسهال: Diphenoxylate و Loperamide، وكلاهما مشابه للمبيبردين، ويمتلكان أفعالاً شبيهة بالأفيون على الأمعاء، إذ تقوم بتفعيل المستقبلات الأفيونية قبل المشبكية في الجهاز العصبي المعوي فتثبث إطلاق الأنسيتل كولين وتقتص الحركات التمعجية. ليس لهما فعل مسكن في الجرعات المعتادة. تتضمن التأثيرات الجانبية التماس والمغص البطني والدوخة. ولأن هذه الأدوية يمكن أن تساهم في حدوث الكولون العرطل السفلي فيجب أن لا تستعمل عند الأطفال اليافعين أو المرضى المصابين بالتهاب الكولون الشديد.

B. العوامل الامتزازية Adsorbents

تستعمل العوامل الامتزازية مثل Bismuth subsalicylate و Methycellulose وهيدروكسيد الألومنيوم للسيطرة على الإسهال. افترض أن هذه العوامل تعمل من خلال امتزاز الذيفانات أو الميكروبات المعوية و/أو تخليف أو حماية المخاطية المعوية. إنها أقل فعالية من الأدوية المضادة للحركة، وقد تؤثر على امتصاص أدوية أخرى.

C. العوامل المعدلة لنقل السوائل والكهارل

يستعمل Bismuth subsalicylate في إسهال المسافرين، حيث ينقص إفراز السوائل في الأمعاء. قد يكون فعلها ناجماً عن احتوائها على الساليسيلات إضافة لتأثيرها المنف.

V. المليينات Laxatives

تستعمل المليينات على نحو شائع لتسريع حركة الطعام عبر السبيل الهضمي، يمكن تصنيف هذه الأدوية بناءً على آلية فعلها إلى: مهيجات ومثبها للأمعاء، عوامل مشكلة للمعجم، ومليينات البراز. جميع هذه الأدوية يمكن أن تسبب الاعتقاد. أيضاً، تزيد المليينات احتمال فقدان التأثير الدوائي للمستحضرات الدوائية القوية قليلة الامتصاص ومديدة التأثير وذات الإطلاق المديد وذلك بتسريع مرورها خلال الأمعاء، كما أنها قد تسبب اختلال التوازن الشاردي بالاستعمال المزم.

الأدوية المستعملة لعلاج الإسهال والإمساك

مضادات الإسهال

Aluminum hydroxide
Bismuth subsalicylate
Diphenoxylate
Loperamide
Methylcellulose

الملينات (المسهلات)

Bisacodyl
Bran نخالة
Castor oil زيت الخروع
Docusate sodium
Docusate calcium
Glycerin خاميل
Hydrophilic colloids
Lactulose
Magnesium citrate
Magnesium hydroxide
Magnesium sulfate
Methylcellulose
Mineral oil
Polyethylene glycol
Psyllium seeds
Senna
Sodium phosphate

الشكل 11.28

ملخص للأدوية المستعملة في معالجة الإسهال والإمساك.

A. المهيجات والمهينات Irritants And Stimulants

السنامكي هي ملين منه شائع الاستعمال، ومادته الفعالة هي مجموعة من السينوزيدات (معتقد طبيعي من غليكوزيدات الأنتراكوينون). عندما تؤخذ فموياً فإنها تسبب إفراغ الأمعاء خلال 10-8 ساعات. وتسبب أيضاً إفراز الماء والشوارد إلى الأمعاء. وعند إشرافها مع docusate فإن السنامكي مفيدة في معالجة الإمساك المحرض بالأفيونات. البيزاكوديل ملين توجد منه تحاميل ومضغوطات مغلقة مغوية، وهو منه قوي للكولون ويعمل مباشرة على الألياف العصبية لمخاطية الكولون. تتضمن التأثيرات الجانبية تشنجات بطنية واحتمال حدوث الكولون الواني (ارتخاء الكولون) مع atonic colon مع الاستعمال المطول. يجب عدم تناول مضادات الحموضة مع المضغوطات المغلفة مغوية في نفس الوقت، لأن مضاد الحموضة يسبب انحلال التغليف المغوي بشكل بأكبر في المعدة الذي يؤدي إلى تحريش المعدة وألم. يتوقع أن تحدث نفس التأثيرات الجانبية مع تناول الحليب ومعاكسات مستقلب H₂ و PPA. أما زيت الخروع Castor Oil فيتحكك في المعى الدقيق إلى حمض الخروع Ricinoleic Acid وهو مهيج يشده للمعوى، ويزيد التمعجات على نحو قوي وبسرير، ويجب تجنبه عند المرضى الحوامل لأنه قد ينيه التقلصات الرحمية.

B. الملينات المشكلة للحجم Bulking agents

الملينات المشكلة للحجم تتضمن الفروانيات الحية للماء (من الأجزاء غير الموضوعة للخضار والفواكه)، وتشكل هلامات في الأمعاء الغليظة مسببة احتباساً للماء وتوسعاً في الأمعاء. وبالتالي تزيد النشاط التمعجي. تحدث أفعال مشابهة لذلك باستعمال الميثيل سيلولوز وبذور القطونيات psyllium والتخالة. يجب أن تستعمل بحذر عند المرضى الماكثين في السرير بسبب احتمال حدوث الإندساد المعوي.

C. الملينات الملحية والأوسمولية

إن المسهلات الملحية مثل سترات المغنيزيوم وسلفات المغنيزيوم وفوسفات الصوديوم وهيدروكسيد المغنيزيوم هي أملاح غير معتمدة (صواعد وهوابط) تحبس الماء في الأمعاء بفعل الأوسمولية Osmosis، وتقوم بتوسيع الأمعاء فتزيد فعالية المعى مسببة التقوط في غضون ساعات قليلة. تستعمل المحاليل الشاردة الحاوية على بولي إيثيلين غليكول (PEG) كمنسول للكولون عند تحضيرة للإجراءات الشعاعية أو التنظيرية. يتوفر مسحوق PEG المعد للحل كملين بوصفة أو بدون وصفة. لانتولوز هو سكر ثنائي نصف صناعي عند اللاكتوز Lactose ويستخدم أيضاً كملين أوسمولي. ولا يمكن أن يحمل بوليزيمات الأمعاء، الجزيئات القموية تتقوض في الكولون بواسطة الجراثيم الكولونية إلى حمض اللبن وحمض النمل وحمض الخل والتي تزيد الضغط الأسمولي فتتراكم السوائل في الكولون الذي يتوسع نتيجة لذلك، ويؤدي ذلك إلى تشكل براز طري وتحديث التقوط.

D. مطريات البراز Stool softeners (الملينات الرطبة أو الفاعلة على السطح)

إن العوامل الفعالة سطحياً والتي تصبغ مستحلبة Emulsified بالبراز تنتج برازاً طرياً ويسهل المرور. تتضمن هذه Docusate Sodium و Docusate Calcium و Potassium، وتحتاج ألياً لتصبغ فعالة. ويجب عدم تناولها مع الزيت المعدني بسبب احتمال حدوث امتصاص للزيت المعدني.

E. الملينات المزلقة

يعطى الزيت المعدني وتحاميل الغليسرين كإمزالقة. إنها تسهل مرور البراز القاسي. يجب أن يؤخذ الزيت المعدني فموياً بوضعية الوقوف لتجنب اشتقاقه وحدوث ذات الرئة شحمية أو شحمائية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

28. مريضة عمرها 68 عاماً لديها قصور قلبي، شخص لها سرطان مبيض. بدأت المعالجة بـ Cisplatin ولكنها أصبحت عصبية وتعاثي من إقياء شديد. أي من الأدوية التالية ستكون الأكثر فعالية في معاكسة الإقياء عند هذه المريضة دون مضاعفة مشكلتها القلبية؟

- A. Droperidol
- B. Delasetron
- C. Prochlorperazine
- D. Dronabinol
- E. Ondansetron

29. امرأة عمرها 45 عاماً مصابة بآلام عصبية نتيجة طلاقها. أصبحت تشرب الكحول بشدة وعلى نحو مبالغ فيه. اشتكت من حرقة مستمرة في الفؤاد وطعم غير سار يشبه الحمض في الفم. توقع الطبيب إصابتها بمرض القلب المعدي المريئي ونصحها برفع رأس السرير بمقدار 6-8 إنشات، وأن لا تأكل لعدة ساعات من الإيواء للقراش، وابتاجاب الكحول، وأكل وجبات صغيرة. عادت بعد أسبوعين وقالت بأن الأعراض تراجعت قليلاً ولكنها لا تزال موجودة، فوصف لها الطبيب ما يلي:

- A. مضاد حموضة مثل هيدروكسيد الألومنيوم.
- B. داسايكلومين.
- C. دواء مضاد للقلق مثل ألبرازولام.
- D. إيزموزول.

30. أي من العوامل التالية تتداخل مع معظم إنزيمات السيوكروم P450 فتؤدي إلى الكثير من التداخلات الدوائية-الدوائية؟

- A. Famotidine
- B. Omeprazole
- C. Cimetidine
- D. Sucralfate
- E. Ondansetron

31. احتفل زوجان بعيد زواجهما الأربعين برحلة إلى البيرو لزيارة Macha Pichu. ونتيجة معاناة سائبة أثناء السفر فقد طلبا من الطبيب أن يصف لهما دواء مضاد للإسهال. أي مما يلي سيكون أفضل؟

- A. Omeprazole
- B. Loperamide
- C. Famotidine
- D. Lorazepam

الجواب E. أوتاناسيترون هو معاكس 5-HT₃ وفعال ضد الأدوية المحلّة للإيواء كالتيسيتروناتين، والدولاسيترون هو من نفس النمط. إلا أن ميله لإحداث تأثيرات قلبية تجعله مستخدماً عند هذه المريضة. كذلك Droperidol أيضاً تأثيرات على القلب وهو الآن المحلّ الدوائي الثاني بالمشاركة مع الأفيونات أو البنزوديازيبات. إن الأفيال الجساء للإيواء البروكليزيرازين والتينوبازين و Dronabinol وهو كاتابونيد هو الأكثر فعالية ضد الأدوية المضادة للسرطان ذات الخصائص للعدلة إلى منحلّة في حُرْطتها للإيواء

الجواب D. من الآلام شائعة هذا المرضة يحدّد مضخة البروتون التي سيقفّض إفراز الحمض ويهزّز الشفاة. قد تكون معاكسات H2 فعالة أيضاً. ولكن PPIs هي المفضلة. تقفّض مضخات الحمض من إفراز الحمض المعدي. ولكنها قصيرة الفعل مقارنة مع PPIs ومعاكسات H2. داسايكلومين دواء مضاد للموسكين يقفّض إنتاج الحمض ولكنه غير فعال مثل PPIs ومعاكسات H2. قد يحدّد مضاد التقلّو فعلاً مضاداً للإيواء ولكن لا يؤثر على إنتاج الحمض.

الجواب C. يتداخل السيميتيدين مع استقلاب العديد من الأدوية التي تستقلب بإنزيمات السيوكروم P450. تتضمن هذه الأدوية الوارفارين الفينيتوين، اليندونيول، البروبرانولول، منحضرات فوان الكالسيوم والغديز من الأدوية الأخرى. إن الفاموتيدين معاكس آخر لمستقبلات H2 لا يمتلك هذه الخاصية. وكذلك الأدوية الأخرى المذكورة.

الجواب B. الأوبيراميد هو الدواء الوحيد المضاد للإسهال في هذه المجموعة الأوبيراميد هو مضاد لمضخة البروتون. الفاموتيدين هو معاكس لمستقبل H2. والوارازيبام هو بنزوديازيبين مركّز وخالٍ للقلق.

١. الأدوية المستعملة في خلل الانتعاض الوظيفي

الأدوية المستعملة في خلل الانتعاض الوظيفي

Sildenafil
Tadalafil
Vardenafil

الأدوية المستعملة في خلل العظم

Afendronate
Calcitonin
Ibandronate
Risendronate
Raloxifene
Teriparatide
Zoledronic acid

الأدوية المستعملة لإزالة تشنك العظم

Etidronate
Pamidronate
Tiludronate

الأدوية المستعملة لعلاج البدانة

Diethylpropion
Orlistat
Phentermine
Sibutramine

الشكل 1.29

ملخص للأدوية المستعملة في خلل الانتعاض الوظيفي وتخلخل العظم والبدانة.

خلل الانتعاض الوظيفي هو عدم القدرة على المحافظة على الانتعاض القضيبية من أجل الأداء، التاجح للنشاط الجنسي، وله أسباب عضوية ونفسية كثيرة، تتضمن الداء الوعائي والسكري والأدوية والاكئاب، وقد يكون ناتجا للجراحة على البروستات. يُقدَّر أن خلل الانتعاض الوظيفي يصيب أكثر من ثلاثين مليون رجل في الولايات المتحدة. العلاجات السابقة تضمنت الغرسات Implants القضيبية، الحقن Alprostadil داخل القضيب. Alprostadil، والتحاميل داخل الإحليل Alprostadil، ونظراً لنجاعة مثبطات الفسفو داي إستيراز (PDE) الفموية وسهولة استعمالها وسلامتها فإنها تعتبر الخط العلاجي الأول الآن عند الرجال. تمت الموافقة على ثلاثة مثبطات PDE-5 لتستعمل في معالجة خلل الانتعاض الوظيفي: Sildenafil، Vardenafil، Tadalafil.

٢. مثبطات الفسفودايستراز-5

جميع المثبطات الثلاثة متعادلة من حيث فعاليتها في معالجة خلل الانتعاض الوظيفي، كما أن تأثيراتها الجانبية متشابهة، ولكنها تختلف في مدة فعلها. كما يختلف تأثير العلاج على سرعة امتصاص كل منها.

١. آلية النموذج القضيبية: ينتج عن التنبيه الجنسي إزدیاد في ارتخاء العضلات الملساء في الجسم الكهفي، فيزداد جريان الدم (الشكل 2-29). هذه الاستجابة يتوسطها أول أكسيد الأزوت (NO) الذي يفعل الغوانيل العلفي الذي يسبب تشكيل فعل cGMP من GTP. يؤدي cGMP إلى ارتخاء العضلات الملساء من خلال إقصاه لتركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية. يتم التحكم بمدة فعل النيكلوتيدات الحلقية بواسطة فعل الفسفو داي إستيراز. تم تطوير 11 نظيراً إنزيمياً من PDE. يبطئ Sildenafil و Vardenafil و Tadalafil النظم PDE-5 المسؤول عن تقويض cGMP في الجسم الكهفي. تعمل مثبطات PDE-5 على زيادة جريان الدم في الجسم الكهفي في أي مستوى من التنبيه الجنسي (الشكل 3-29). لا تمتلك مثبطات PDE-5 بالجرعات الموصى بها أي تأثير في غياب المنبه الجنسي، تستطب مثبطات الفسفو داي إستيراز-5 لمعالجة خلل النموذج الوظيفي الناتج عن أسباب عضوية أو نفسية.

٢. الحرائك الدوائية: يمتلك Sildenafil و Vardenafil حرائك دوائية متشابهة. كلا الدواءين يعطى قبل ساعة تقريباً من النشاط الجنسي، حيث يلاحظ تعزيز الانتصاب حتى أربع ساعات بعد الإعطاء، ولذلك فإن إعطاء Sildenafil و Vardenafil يجب أن يؤخذ بحيث يحدث النشاط الجنسي خلال ساعة إلى أربع



الشكل 2.29

آلية الانتعاش القضيبية. eGMP = غوانوزين أحادي الفوسفات. GC = أنزيم الغوانيليل الحلقي.



الشكل 3.29

تأثير مثبطات الفسغو داي إستريراز على مستويات غوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP) في العضلات للانس للجسم الكهفي. GTP = غوانوزين ثلاثي الفوسفات.

ساعات بعده، يتأخر امتصاص كلا الدواءين مع تناول الطعام، ولا سيما الوجبات الغنية بالدهن. وعلى العكس، يمتلك Tadalafil بدء فعل أبطأ (الشكل 29-4) ولكنه ذو عمر نصفي أطول (حوالي 18 ساعة) ويؤدي إلى تعزيز التعويض حتى 36 ساعة على الأقل، كما أن امتصاصه لا يتأثر بالطعام، إن توقيت النشاط الجنسي ليس مهماً في Tadalafil وذلك بسبب طول مدة فعله، تستقلب الأدوية الثلاثة المثبطة للفوسفو داي إستريراز 5-نازيم (P450 3A4 CYP3A4)، يتصح بضمها الجرعة عند المصابين باعتلال في الوظيفة الكبدية.

3. التأثيرات الضائرة: التأثيرات الضائرة الأكثر تواتراً لمثبطات PDE هي الصداع، البقع، عسرة الهضم، والاحتقان الأنفي. وهذه التأثيرات خفيفة عموماً، ومن النادر أن يوقف الرجال المصابون بخلل الانتعاش الوظيفي المعالجة بسبب هذه التأثيرات الجانبية. يحدث اضطراب في رؤية الألوان (فقدان تمييز الأزرق/الأخضر) با Sildenafil، ربما بسبب تثبيط PDE-6 (الموجود في الشبكية، الذي يعد هاماً في رؤية الألوان). يبدو أن Tadalafil لا يسبب اضطراباً في PDE-6 وحدوث التخيرات في رؤية اللون أمر نادر مع هذه الدواء. يبدو أن حدوث هذه التفاعلات معتد على الجرعة، ونظراً لوجود خطورة قلبية متصلة مرافقة للنشاط الجنسي فينصح توخي الحذر عند تناول PDE-5 لدى المرضى الذين لهم قصة مرض قلبي وعائي أو الذين لديهم خطورة عالية له. ويجب أن لا تستعمل مثبطات PDE-5 أكثر من مرة واحدة يومياً.

4. التداخلات الدوائية: بسبب قدرة مثبطات PDE على تقوية فعالية أكسيد النيتريك (NO)، فإن استعمالها عند المرضى الذين يتناولون أي شكل من إثترات العضوية هو مضاد استقلاب، إن مثبطات PDE-5 قد تسبب تأثيراً إضافياً خافضاً للضغط عندما تستعمل عند المرضى الذين يتناولون معاكسات ألفا الأدرينية (التي تستعمل لتخفيف الأعراض المرافقة بضرر الشرايين التضييقية). إن مشاركة مثبطات PDE-5 مع معاكسات ألفا الأدرينية يجب أن تكون بحذر. وإذا طبقت فيجب أن يوضع المرضى على جرعة ثانية من معاكس ألفا الأدريني قبل بدء مثبط PDE-5، ويجب البدء بجرعة منخفضة من PDE-5، قد يتطلب الأمر تخفيض جرعات مثبطات PDE-5 بوجود مثبطات قوية لـ CYP3A4، كمثبطات البروتياز، والكلارينثرومايسين، والإريثرومايسين.

II. الأدوية المستعملة في تخلخل العظم

تخلخل العظم هو حالة من الهشاشة الهيكلية نتيجة فقدان المترقي للكتلة العظمية. يحدث عند أمستين من كلا الجنسين، ولكنه أكثر وضوحاً عند النساء بعد الإياس. يتميز بتخلخل العظم بكسور عظمية متكررة تعد السبب الرئيسي للعجز عند المسنين، الإستراتيجيات الألدوائية التي تقصّ فقد العظم عند النساء بعد الإياس تتضمن نظاماً غذائياً غنياً بالكالسيوم والفيتامين D، وتمارين تحميل الوزن، وإيقاف التدخين. بالإضافة لذلك، فإن المرضى الذين لديهم اختطار للإصابة بتخلخل العظم يتوجب عليهم اجتناب الأدوية التي تزيد التقذ العظمي، مثل الستيرويدات القشرية السكرية. يظهر الشكل 5-29 التغيرات العظمية الشكلية المشاهدة في تخلخل العظم.

Bisphosphonates A

إنها مشابهاة للبيروفسفات وتضمّن *Etidronate* و *Risedronate* و *Alendronate* و *Ibandronate* و *Pamidronate* و *Zoledronic acid* حيث تشكل مجموعة دوائية هامة تستعمل في معالجة اضطرابات مود التشكل العظمي، مثل تخلخل العظم وداء باجيت، بالإضافة إلى معالجة التناقل العظمية وفقد كلس الدم المرافق للحياة. إضافة لذلك تمت الموافقة على استعمال *Risedronate* و *Alendronate* للحفاظ من تخلخل العظم، وعلى استعمال *Zoledronic acid* لمعالجة تخلخل العظم بعد الأياس، تقصّ البيسفسونات الثابتة من الارتشاف العظمي بكاسرات العظم عن طريق عدة آليات (1) تثبيط مضخة البروتون انكسرة للعظم الضرورية لاندخال الهيدروكسي أباتايت، (2) انقاص تشكل/تفعيل كاسرات العظم، (3) ازدياد الموت الخلوي المبرمج لكاسرات العظم (الموت الخلوي المبرمج)، (4) تثبيط سبيل التصنيع الحيوي للكوليستيرول الضروري لوظيفة كاسرات العظم. قد تختلف الأهمية النسبية لهذه الآليات بين مركبات البيسفسونات، ينتج عن نقص الارتشاف العظمي لكاسرات العظم زيادة صغيرة ولكنها هامة في الكتلة العظمية للمصابين بتخلخل العظم، وذلك لأن البانات المشكلة للعظم غير مثبّطة. تستمر التأثيرات المفيدة لـ *Alendronate* لمدة سنوات (الشكل 6-29)، ولكن إيقاف تناوله يؤدي إلى فقدان تدريجي لتأثيراته. تؤدي المعالجة بالبيسفسونات إلى تناقص اختطار الكسر العظمي عند المصابين بتخلخل العظم. البيسفسونات هي العلاج المفضل للحفاظ والعلاج في تخلخل العظم بعد الإياس.

1. الحرائك الدوائية: إن *Alendronate* و *Risedronate* و *Ibandronate* فعالة عن طريق الفم، بالرغم من أنه يمتص أقل من 1% من الجرعة المتناولة، يمكن إعطاء *Alendronate* و *Risedronate* مرة واحدة يومياً أو أسبوعياً، بينما يعطى *Ibandronate* مرة واحدة شهرياً. يتداخل الطعام بشكل هام مع الامتصاص، يجب أن تعطى البيسفسونات مع 6-8 أونصات من الماء (1 أونصة = 480 غ) قبل 30 دقيقة (60 دقيقة لـ *Ibandronate*) على الأقل من تناول الفطور أو أدوية أخرى. يتم تصفية البيسفسونات بسرعة من البلازما، بدرجة رئيسية من خلال ارتباطها الشده مع هيدروكسي أباتايت المعدن العظمي، وحالما ترتبط بالعظم، تتم تصفيته خلال أشهر إلى سنوات، وتخرج من الجسم عن طريق التصفية الكلوية، ويجب أن لا تعطى البيسفسونات للأشخاص المصابين بقصور شديد في وظيفة الكلية. وبالنسبة للمرضى الذين لا يتحملون البيسفسونات الفموية، فإن البديل هو *Ibandronate* أو *Zoledronic acid*، يعطى *Ibandronate* وريدياً مرة كل 3 أشهر، بينما يعطى *Zoledronic acid* مرة سنوياً.

A

الزمن اللازم للوصول إلى ذروة التأثير

Gilenafl	60 دقيقة
Vardenafil	15 دقيقة
Tadalafil	120 دقيقة

B

العصر النضفي

Gilenafl	4-5 ساعات
Vardenafil	4-6 ساعات
Tadalafil	16 ساعة

C

التداخل الغذائي

Gilenafl	نعم
Vardenafil	نعم
Tadalafil	ن

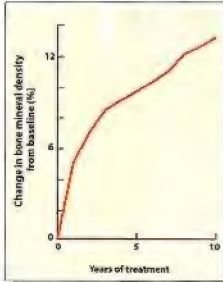
الشكل 4.29

بعض خصائص مثبطات الفسفو داي إستيراز. التداخل الغذائي: تأخر الزمن للوصول للمواد لتدوية التأثير عندما يعطى مع طعام غني بالدهن



الشكل 5.29

التغيرات الشكلية (المورفولوجية) المشاهدة في تخلخل العظم.



الشكل 29

تأثير المعالجة بالـ Aldronate على كثافة
عظم العظم في العمود القطني.

التسوسفونات	الفعالية المضادة لارتشاف العظمي
Etidronate	1
Pamidronate	100
Alendronate	1,000
Risedronate	5,000
Ibandronate	10,000
Zoledronic acid	10,000

الشكل 29

الفعالية المضادة لارتشاف العظمي لبعض
البيسفوسفونات.

2. التأثيرات الضائرة، تتضمن الإسهال، والألم البطني، والألم العضلي الهيكلي، تترافق Etidronate و Risedronate يحدث التهاب المري وتقرحات مريئية. ولتخفيف اختطار التقرح المري يجب أن يبقى المريض بوضعية الوقوف لمدة 30 دقيقة (60 دقيقة لـ Ibandronate) على الأقل بعد تناول الدواء. سجل حدوث تخر عظمي في الفك مع استعمال البيسفوسفونات، Etidronate هو الدواء الوحيد من هذه المجموعة الذي يسبب تلين العظم بعد المعالجة المستمرة طويلاً الأمد. الشكل 29-7 يبين الفاعلية النسبية للبيسفوسفونات.

B. معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية (SERMs)

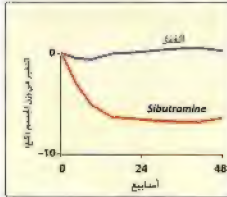
المعالجة المعوضة بالإستروجين فعالة في الوقاية من فقدان العظم بعد سن الإياس. وعندما يُبتدأ بها مباشرة في بداية سن الإياس، فإنها تقي من تخلص العظم وتقلص اختطار كسر الورك. (لاحظ أن المعالجة بالإستروجين مع البروجسترون لم تعد المعالجة المختارة في تخلص العظام عند النساء في سن الإياس بسبب زيادة اختطار سرطان الثدي والسكتة الدماغية والصمة الخثرية الوريدية والداء الإكليلي.) البرالوكسين Raloxifene هو معدل انتقائي لمستقبل الإستروجين وقد سمح باستعماله للوقاية والمعالجة في تخلص العظم، إنه يزيد الكثافة العظمية دون أن يزيد اختطار سرطان باطن الرحم، كما أنه ينقص اختطار سرطان الثدي الغازي، يعتبر البرالوكسين البديل الأول في تخلص العظم بعد الإياس عند النساء اللواتي لا يتحملن البيسفوسفونات. ينقص البرالوكسين التراكيز المسلية لكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL)، ويبدو أن اختطار الانصمام الخثاري الوريدي مماثل لذلك الذي للإستروجين. التأثيرات الضائرة الأخرى تتضمن هبات ساخنة وتشتجات في أنساق.

C. الكالسيتونين Calcitonin

هو سائلون كالسيتونين، يعطى داخل الأنف، وهو فعال وجيد التحمل في معالجة تخلص العظم بعد الإياس. وهو يقلص ارتشاف العظم، ولكنه أقل فعالية من البيسفوسفونات. ينفرد الكالسيتونين بخاصية تخفيف الألم المرافق للكسر التاجم عن تخلص العظم، ولذلك، فقد يكون مفيداً عند المرضى الذين عانوا مؤخراً من كسر فقري. التأثيرات الضائرة للمستحضرات داخل الأنف تتضمن التهاب الأنف وأعراضاً أنفية أخرى. المستحضر الخلاقي للكالسيتونين متوفر للحقن العضلي أو تحت الجلد، ولكنه قليلًا ما يستخدم في معالجة تخلص العظم. لوحظ حدوث مقاومة لتأثيرات الكالسيتونين مع الاستعمال طويل الأمد عند مرضى داء باجيت.

D. Teriparatide

هو شديدة مؤشبة من الهرمون الدريقي البشري (PTH) ويعطى تحت الجلد لمعالجة تخلص العظم. يؤدي الإعطاء المستمر للهرمون الدريقي إلى تحلل العظم، ولكن عندما يعطى تحت الجلد مرة يومياً فإن تشكيل العظم هو التأثير المسيطر. إنه يزيد كثافة العظم الشوكي وينقص اختطار كسر الفقرات. Teriparatide هو أول معالجة تُسمح بها لمعالجة تخلص العظم عن طريق تثبيبه تشكيل العظم. الأدوية الأخرى المستوح بها لهذا الاستطباب تتجلب ارتشاف العظم، إنها أيضاً فعالة في معالجة تخلص العظم المعرض بالقسراتيات العظمية عند الجرذان. إن سلامة وفعالية استعمال هذا الدواء أكثر من 24 شهراً لم يتم تقييمها، يجب أن يحتفظ بهذا الدواء للمرضى ذوي الاختطار العالي لحدوث الكسور أو الذين لا يتحملون أدوية تخلص العظم الأخرى.



الشكل 8.29

تأثير العلاج بالسبيوترامين على وزن الجسم.

III. الأدوية المستعملة في معالجة البدانة

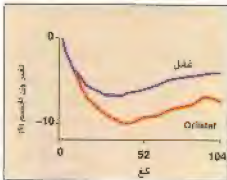
ثمة صنفان من الأدوية يستعملان لمعالجة البدانة: المختفات (Anorexiant) (كابتات الشهية) Phentermine و Diethylpropion و Sibutramine، ومثبط الليباز Orlistat. يستطب كل من Sibutramine و Phentermine للتدبير قصير الأمد للبدانة. يستعمل Sibutramine و Orlistat لمدة سنتين وأربع سنوات على التوالي.

A. Sibutramine و Diethylpropion و Phentermine

يؤثر Phentermine من خلال زيادة تحرير النورإبينيفرين والدوبامين من النهايات العصبية ومن خلال تثبيط استرداد هذه النواقل العصبية وبالتالي زيادة مستوياتها في الدماغ. Diethylpropion له تأثيرات مشابهة على النورإبينيفرين. Sibutramine يثبط الاسترداد المركزي للسيروتونين والنورإبينيفرين، ودرجة أقل، الدوبامين. وبخلاف الأدوية الأخرى، فإن Sibutramine لا يسبب تحرير النواقل العصبية، يبين الشكل 8-29 تأثيرات المعالجة بـ Sibutramine.

1. **الحرائك الدوائية:** المعلومات المتوفرة حول الحرائك الدوائية لـ Phentermine محدودة. تعتمد مدة الفعالية على المستحضر، وي طرح بشكل رئيسي عبر الكلية، يمتص Diethylpropion بسرعة ويخضع لاستقلاب المرور الأولي، وكثير من المستقلبات تكون فعالة، وي طرح هو ومستقلباته في الكلية بشكل رئيسي. أما العمر النصفى للمستقلبات فهو 4-8 ساعات. يخضع السبيروتيرامين لتزاع الميثيل بالمرور الأولي ليتحول إلى مستقلبات فعالة هي المسؤولة بشكل رئيسي عن تأثيراته الدوائية، ثم تخضع لتحويل حيوي فيما بعد في الكبد، وتعارض على نحو رئيسي في البول. وعمرها النصفى حوالي 15 ساعة.

2. **التأثيرات الضائرة وموانع الاستعمال:** جميع مثبطات الشهية مصنفة في الجدول الرابع ١٧ (من حيث مسؤوليتها عن الاعتماد وإساءة الاستعمال المعاقرة). من المشاكل الشائعة للاستعمال: جفاف الفم والصداغ والأرق والإمساك. قد تزداد سرعة القلب وضغط الدم، ويجب تجنب هذه الأدوية عند المرضى الذين لديهم سوابق أي من ارتفاع الضغط أو الداء القلبي الوعائي أو الانظميات أو قصور القلب الاحتقاني أو السكتة. كذلك، فإن استعمال Phentermine يترافق مع الداء القلبي المضطرب الصمامات القلبية وارتفاع الضغط الرئوي. يجب تجنب الاستعمال المتزامن لمثبطات الشهية مع مثبطات مونوأمن أوكسيداز. يجب تجنب استعمال السبيوترامين عند المرضى الذين يتناولون مثبطات السيروتونين الانتقائية مثل Sumatriptan ومقلدات السيروتونين من أجل الشقيقة مثل السوماتريبتان Sumatriptan إضافة إلى الليثيوم والديكستروميثورفان أو البنتازوسين. قد تحدث تداخلات دوائية عندما يمحى السبيوترامين مع أدوية تثبط السيروتروم GYP3A4 مثل الكيتوكونازول والإريثروميسين والنيسيتدين. الأهمية السريرية لهذه التداخلات غير معروفة.



الشكل 8.29

تأثير Orlistat على وزن الجسم.

B. Orlistat

أورليستات هو الدواء الأول من صنف جديد من الأدوية المضادة للسمنة المعروفة باسم مثبطات الليباز. الأورليستات هو إستر حمض الينثانويك ويثبط الليباز المعدي والبنكرياسي، فيقتصر تحلل الدسم الطعامية إلى جزيئات أصغر يمكن امتصاصها، امتصاص الدسم ينقص حوالي 30%. إن فقدان الحريرات هو السبب الرئيسي لفقدان الوزن، ولكن التأثيرات الهضمية الضائرة المرافقة للدواء قد تسلمع أيضاً

في انقاص تناول الطعام. يؤخذ الأورليستات ثلاثة مرات يومياً مع الطعام. يبيد الشكل 29-9 تأثيرات المعالجة به. التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً المرافقة له هي أعراض هضمية مثل التقيع الزيتي، تطيل البطن، إلحاح برازي، وازدياد الخفقان، يتداخل الأورليستات مع امتصاص الفيتامينات الذوابة بالدهن والبيتاكاروتين، ولذلك يجب أن ينصح المرضى بتناول مستحضرات تحتوي الفيتامينات A و D و E و K وأيضاً بيتا كاروتين. يجب أن لا يؤخذ المستحضر الفيتاميني خلال ساعتين من تناول الأورليستات. يمنع استعمال الأورليستات عند المصابين بمتلازمة سوء الامتصاص المزمن أو الركودة الصقراوية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.29 رجل عمره 66 عاماً يشتكي من نقص الرغبة الجنسية وضعوئية لمحاظفة على النعوط، ويرغب باستعمال دواء يعيد له الوظيفة الجنسية، وخصوصاً حول الحاجة لتوقيت المعالجة قبل النشاط الجنسي، أي من الخيارات العلاجية التالية تستطب عند هذا المريض؟

- يستطب Sildenafil بسبب طول مدة فعله.
- يستطب Vardenafil لأن امتصاصه لا يتأثر بالطعام.
- يستطب Vardenafil بسبب أن امتصاصها لا يتأثر بالطعام.
- يستطب Tadalafil لأن مدة فعله قصيرة.
- لا تستطب Tadalafil لأن مدة فعله قصيرة.

2.29 أي من الأدوية التالية تسبب تليئاً عظمية وألماً عظمية عذما تعطي بشكل مزمن؟

- Risedronate.
- Calcitonin.
- Teriparatide.
- Calcitriol.
- Etidronate.

3.29 ذكر عمره 66 عاماً، يعالج بشكل فعال من أجل داء باجيت منذ حوالي ستة أشهر. الآن، بدأ يعاني من ألم عظمي مجدداً ويصعب التصوير الشعاعي ترقى المرض. أي من الأدوية التالية هي الأكثر احتمالاً لأن ينجم عنها فشل المعالجة هذا؟

- Alendronate.
- Calcitonin.
- Dihydroxycholesterol.
- Ergocalciferol.
- Raloxifene.

الجواب C: يمتلك Tadalafil مدة فعل بطيئة K، ولكن غزوه النصلي أطول (حوالي 18 ساعة) فيؤدي إلى تغذير الوظيفة الانعكاسية حتى 36 ساعة. إن توليد النشاط الجنسي أقل أهمية مع Tadalafil بسبب مدة تأثيره المطولة.

الجواب E: إن البنفسجيفوليك القديمة مثل Elidronate ليست مضطحات، فهي لنشاط كاسرات العظم كما هي العوامل الجديدة إن المعالجة الحديثة بـ Elidronate تتداخل أيضاً مع نشاط الخلايا الكاسرة للعظم مما يؤدي إلى تشوه عظمي. ألم لا تسبب الأدوية الأخرى هذه المشكلة.

الجواب B: يمكن معالجة داء باجيت بشكل فعال إما بالبنفسجيفوليك أو الكالسيتونين. مع المعالجة بالكالسيتونين يمكن أن يحدث حمل لفعل الهشون عذما يغفل على نحو مستمر لفترة مطولة. إن الأدوية الأخرى غير فعالة في معالجة داء باجيت.

30

مبادئ المعالجة المضادة للمكروبات

١. نظرة عامة

تعتمد المعالجة المضادة للمكروبات على الاختلافات الكيميائية الحيوية الموجودة بين الأحياء الدقيقة والإنسان. إن الأدوية المضادة للأحياء الدقيقة (المضادات الحيوية) فعالة في معالجة الأحماس نتيجة لسميتها الانتقائية للأحياء الدقيقة؛ أي أنها تمتلك القدرة على أذية أو قتل الأحياء الدقيقة الغازية بدون إيذاء خلايا المضيف. إن السمية الانتقائية نسبية في معظم الحالات وليست مطلقة، فتتطلب بذلك ضبطاً دقيقاً لتركيز الدواء من أجل مهاجمة العنوية الدقيقة وفي نفس الوقت يحتفظها قبل المضيف.

٢. انتقاء العوامل المضادة للأحياء الدقيقة

يتطلب انتقاء العامل المضاد الأكثر ملاءمة معرفة: (١) هوية المتعضية، (٢) حساسيتها لعامل معين، (٣) موضع الخمج، (٤) عوامل تتعلق بالمرضى، (٥) سلامة العامل و (٦) كلفة المعالجة. يتطلب بعض المصابين ذوي الحالة الحرجة معالجة تجريبية—حيث تعطى الأدوية على نحو فوري قبل تحديد الجرثوم واختيار الحساسية.

٣. تحديد المتعضية الخامة

إن تحديد المتعضية أمر هام في اختيار الدواء الملائم. يمكن أن يوضع أحياناً تقييم سريع لطبيعة العامل الممرض على أساس تولوين غرام، الذي يفيد بشكل خاص في تحديد الميزات الشكلية للجرثوم في سوائل الجسم التي تكون عقيمة في الحالة الطبيعية (السائل الدماغي الشوكي، سائل الجنب، السائل المصلي، السائل حول البيريتوان، والبول). عموماً، من الضروري زرع المتعضية الخامة من أجل الوصول للتشخيص النهائي وتحديد حساسية الجرثوم للمضادات، ولذلك، فتن الضروري الحصول على عينة للزرع من المتعضية قبل البدء بالمعالجة. قد يتطلب التحديد الأكيد للمتعضية الخامة توفر تقنيات مخبرية أخرى مثل كشف المستضدات الجرثومية أو DNA أو RNA الجرثومي، أو كشف الاستجابة الانتهائية أو الاستجابة المناعية للمضيف تجاه الجراثيم (الشكل 1-30).



الشكل 1.30

بعض التقنيات المخبرية المعقدة في تشخيص الأمراض الخفية.

B. المعالجة التجريبية قبل تحديد العامل الممرض

في الظروف المثالية، يتم اختيار المضاد الحيوي لمعالجة الخمج بعد تحديد العامل الممرض ومعرفة حساسيته الدوائية. ولكن تأخراً كهذا في المعالجة عند مريض ذي وضع حرج قد يكون مميتاً، إذ تستلزم المعالجة التجريبية لديه قوياً.

1. **التوقيت:** المعالجة الفورية ضرورية عند المرضى المصابين بخمج حاد مجهول السبب - مثلاً، مريض لديه نقص العدلات (تقص عدد الكريات البيض العذلة، مما يغيث للخمج)، أو مريض لديه صداع شديد وصلابة عنق وحساسية للأضواء الساطعة (أعراض مميزة للتهاب السحايا). يُبتدأ بالمعالجة بعد أخذ عينات للتحليل المخبري وقبل الحصول على نتائج الزرع.

2. **انتقاء الدواء:** إن اختيار الدواء في غياب معطيات التحسس يعتمد على مكان الخمج والقصة المرضية (مثلاً، ما إذا كان الخمج مشفوقاً أو مكتسباً في المجتمع، وما إذا كان المريض ناقص المناعة، بالإضافة إلى سجل سفر المريض وبصره). إن قد تتطلب الحالة في البداية معالجة واسعة الطيف من أجل الأخماج الخطيرة وذلك عندما تكون هوية العامل الممرض مجهولة، أو عندما يكون مكان الخمج معرضاً للإصابة بجراثيم متعددة. إن الارتباط بين عوامل معرضة وحدوث أضرار في حالات سريرية معينة يمكن أن يساعد في اختيار الأدوية. فمثلاً، إن المكورات إيجابية الغرام الموجودة في السائل الدماغي الشوكي عند الوليد من غير المحتمل أن تكون من المكورات العقدية الرئوية ولكنها غالباً من المكورات العقدية المتقاطعة للزئ *Streptococcus agalactiae* (المجموعة B) التي تتحسس على البنسلين G. وعلى العكس من ذلك، فإن المكورات إيجابية الغرام في السائل الشوكي عند مريض عمره أربعون عاماً هي على الأغلب مكورات رئوية. وهذه المتعضية كثيراً ما تكون مقاومة على البنسلين G وتتطلب معالجة بالجيل الثالث من السيفالوسبورين (مثل cefotaxime أو ceftriaxone) أو Vancomycin.

C. تحديد حساسية العوامل الممرضة تجاه المضادات الحيوية

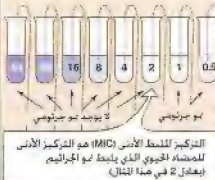
بعد زرع العامل الممرض فإن تحسسه تجاه مضادات حيوية معينة يساعد في اختبار المضاد الحيوي. يعرض العوامل الممرضة كالعقديات المتخمة والنيستريات السحائية لها عادة نماذج متوقعة من التحسس لمضادات حيوية محددة. أما معظم العصيات سلبية الغرام والمكورات المعوية وأنواع العقديات فتعطي نماذج غير متوقعة من التحسس لمضادات حيوية متنوعة، وتتطلب اختبار إجراء التحسس لتحديد المضاد الحيوي المناسب. يمكن تحديد التركيز الأدنى المثبط أو القاتل للدواء من خلال التجربة (الشكل 2-30).

1. **الأدوية المثبطة للجرثوم:** في مقابل «الأدوية المبيدة للجرثوم»: تصنف المضادات الحيوية إما كمثبطة bacteriostatic أو مبيدة للجراثيم bactericidal. الأدوية المثبطة للجراثيم توقف نمو وتوسع الجراثيم في مستويات فعلية يمكن الوصول إليها عند ائريض، فتحدو بذلك من انتشار الخمج بينما يقوم الجهاز المناعي للجسم بهزيمة وإيقاف العوامل الممرضة والتخلص منها. إذا أزيل الدواء قبل أن يقوم الجهاز المناعي بكسح العوامل الممرضة، فقد تبقى في الجسم عوامل ممرضة وتبدأ دورة ثانية من الخمج. أما الأدوية المبيدة للجراثيم فتقتل الجراثيم بالمستويات الفعلية التي يمكن تحقيقها عند المريض. وبسبب قتلها المضاد الحيوي الأكثر هجومية فإنها تعتبر غالباً الأدوية المختارة عند المرضى ذوي الحالة الحرجة،

1. أنابيب تحتوي تراكيز مختلفة من المضاد الحيوي عُرضت مع المتعضية الخاضعة للاختبار



2. نمو المكروبات يقاس بعد 24 ساعة من الحضانة

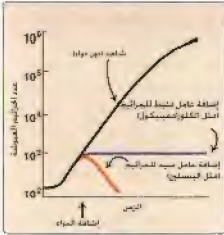


3. زرع ثانوي في وسط خالي من المضاد الحيوي وقياس النمو بعد 24 ساعة من الحضانة



الشكل 2.30

تحديد التركيز المثبط الأدنى (MIC) والتركيز المبيد الأدنى (JDM) للمضاد الحيوي.



الشكل 3.30

تأثير الأدوية المية للجراثيم والأدوية المضادة للجراثيم على الدمو الجرثومي في الرجاء.

يبدى الشكل 3-30 تجربة مخبرية حيث يتوقف النمو الجرثومي بإضافة عامل مثبط للجراثيم، لاحظ بقاء جراثيم حية حتى بوجود الدواء المثبط للجراثيم، وعلى العكس من ذلك فإن إضافة مبيد للجراثيم تؤدي إلى قتله، فينقص العدد الإجمالي للجراثيم. ومع أن هذا التصنيف عملي، إلا أنه قد يكون مبسطاً جداً، لأن من الممكن للمضاد الحيوي أن يكون مثبطاً لعامل معرض، ومبيداً لعامل معرض آخر. مثلاً، الكلورامفينيكول يثبط العضيات سلبية الغرام، ويبيد العضيات الأخرى مثل المكورات الرئوية.

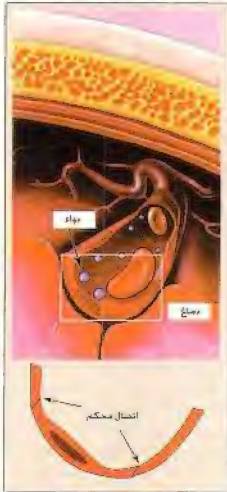
2. **التركيز المثبط الأدنى (MIC)**، لتحديد التركيز المثبط الأدنى (MIC) يتم تحضير أنابيب تحتوي عينات معدة متسلسلة من المضاد الحيوي ويوضع فيها العامل الممرض المراد اختبار حساسه (الشكل 2-30). تحضن الأنابيب وتتم مراقبتها لتحديد التركيز المثبط الأدنى - وهو التركيز الأقل من المضاد الحيوي الذي يثبط النمو الجرثومي. للحصول على معالجة فعالة مضادة للميكروبات يجب أن يكون تركيز المضاد الحيوي الذي يمكن تحقيقه سريريّاً في سوائل الجسم أكبر من التركيز المثبط الأدنى. [لاحظ أن هذه المقاييس تتم الآن على نحو تلقائي باستعمال شرائح المعايرة الجهرية.]

3. **التركيز المبيد الأدنى للجراثيم**، تحدد هذه المقاييس الكمية التركيز الأدنى للمضاد الحيوي الذي يقتل الجراثيم التي تخضع للاستقصاء. الأنابيب التي لا تبدى أي نمو في مقاييس التركيز المبيد الأدنى يعاد زرعها في أوساط خالية من المضاد الحيوي. إن التركيز المبيد الأدنى للجراثيم هو أدنى تركيز للمضاد الحيوي ينتج عنه تناقص 99.9% من تعداد المستعمرات بعد ليلة من العضانة بالمرق المعد (الشكل 2-30).

D. تأثير مقر الخمج على المعالجة: الحائل الدموي الدماغي

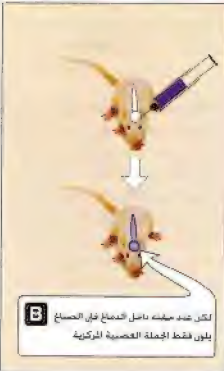
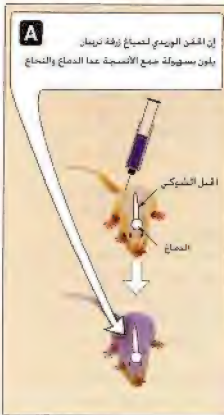
يجب أن تصل مستويات كافية من المضاد الحيوي إلى مكان الخمج لكي يتم استئصال المستعيطات الغازية بشكل فعال. تقوم الشعيرات الدموية باختلاف نفوذيتها بنقل الأدوية إلى أنسجة الجسم. شتلاً تمتلك الخلايا البطانية التي تؤلف جدر الشعيرات الدموية في العديد من الأنسجة تقوياً (فتحات تعمل كالنوافذ) تسمح لمعظم الأدوية غير المرتبطة ببروتينات البلازما بالنفوذ عبرها. بينما توجد حواجز طبيعية أمام وصول الدواء تشكلها بنى الشعيرات الدموية لبعض الأنسجة كالبروستات والجسم الأرجاجي للعين والجهاز العصبي المركزي. للشعيرات الدموية في الدماغ أهمية خاصة، حيث تباعد في تشكيل طبقة مفردة من الخلايا البطانية مرسوفة كالترميز تلتصق بواسطة موصلات محكمة *tight junctions* تعيق دخول جميع الجزيئات تقريباً من الدم إلى الدماغ، ما عدا الجزيئات الصغيرة والمحبة للدهن (الشكل 4-30).

يمكن توضيح عمل هذا الحاجز بحقن صبغ في الدوران عند حيوانات المخبر، حيث يلون الصباغ جميع الأنسجة ما عدا الدماغ، بينما إذا حقن نفس الصباغ في السائل الدماغي الشوكي (CSF) فإنه يلون فقط خلايا الجذلة العصبية المركزية (الشكل 4-30). يمنع الحاجز الدموي الدماغي هروب الصباغ من الأوعية الدموية إلى الدماغ، بالرغم من أنه يتسرب بسهولة من الأوعية إلى أنحاء الجسم الأخرى. إن نفوذية وتركيز العامل المضاد للجراثيم في السائل الدماغي الشوكي تتأثر بشكل خاص بما يلي:



الشكل 4.30

اللامح الأساسية للحائل الدموي الدماغي.



الشكل 5.30

مخطط تخليقي للحائل الدموي الدماغ.

1. **ذوبان الدواء بالشحم:** إن جميع المركبات التي ليس لها ناقل نوعي يجب أن تعبر من الدم إلى السائل الدماغي الشوكي خلال داخل الخلايا (عبر غشائين للخلية البطانية). راجع الشكل (5-30). لذلك، بعد ذوبان الدواء بالشحم عاملاً معدداً رئيساً لقدرة الدواء على النفوذ إلى الدماغ. على سبيل المثال، تمتلك الأدوية الذوابية بالدهن مثل الكوتولوتات والميترونيدازول نفوذية كبيرة إلى الجهاز العصبي المركزي. أما المضادات الحيوية من البيتا لكتام، مثل البنسلين، فهي مستشرية في الباهاء الفيزيولوجية وذوبانها منخفض في الدهن، وبالتالي فتنفوذها غير الحاجز الدموي الدماغي السليم محدودة في الظروف الطبيعية. أما في الأحماء كما في التهاب السحايا، حيث يصبح الدماغ ملتهباً، فإن الحاجز الدموي عندئذ لا يعمل بشكل فعال، فتزداد نفوذية المحلية، وتستطيع بعض المضادات الحيوية من البيتا لكتام دخول السائل الدماغي الشوكي بكميات علاجية.

2. **الوزن الجزيئي للدواء:** تمتلك المركبات ذات الوزن الجزيئي المنخفض قدرة أكبر على عبور الحائل الدموي الدماغي، أما المركبات ذات الوزن الجزيئي العالي (كالفانكوميسين *Vancomycin*) فتعبر بصعوبة حتى بوجود التهاب سحائي.

3. **ارتباط الدواء بالبروتين:** إن درجة عالية من الارتباط البروتيني للدواء في المصل تحد من دخول الدواء إلى الجهاز العصبي المركزي. ولذلك فإن كمية الدواء الحرة (غير المرتبطة) في المصل، وليس الكمية الإجمالية للدواء، هي المعنية بالنفوذ إلى السائل الدماغي الشوكي.

E. عوامل تتعلق بالمرض

لدى اختيار المضاد الحيوي يجب الانتباه إلى حالة المريض: مثلاً، الجهاز المناعي، الكلية، الكبد، الدوران، وعسر المريض. ويجب أن يؤخذ أيضاً بالاعتبار أن الحمل والإرضاع من الثدي يؤثران أيضاً في اختيار الدواء.

1. **الجهاز المناعي:** إن التخلص من العوامل الممرضة الخاملة يتطلب سلامة الجهاز المناعي في الجسم. الأدوية المضادة للجراثيم تنقص جمهرة الجراثيم (أدوية مبيدة للجراثيم) أو تثبط النمو الجرثومي (مثبطة للجراثيم). ولكن الجهاز الدماغي للمضيف يجب في النهاية أن يتخلص من المتعضيات الغازية. يمكن أن تتأثر الكفاءة المناعية عند المريض بالكحولية والسكري والخمج بفيروس نقص المناعة البشري وسوء التغذية والتقدم بالسن، إضافة إلى الأدوية المثبطة للمناعة. وفي هذه الحالات يتطلب التخلص من المتعضيات الخاملة جرعات دوائية من مضادات الجراثيم أعلى من المعتاد أو أشواط علاجية أطول.

2. **خلل وظيفة الكلية:** بسبب نقص وظيفة الكلية (10% أو أقل من الطبيعي) تراكم المضادات الحيوية في الجسم والتي تخرج في الحالة العادية عبر هذا الطريق. قد يؤدي هذا إلى تأثيرات متأثرة خطيرة ما لم تتم السيطرة عليه بضبط جرعة المضاد الحيوي أو برنامج الجرعات، كثيراً ما يستعمل مستوى الكرياتينين المصلي كمعيار لوظيفة الكلية من أجل ضبط نظام إعطاء الدواء، إلا أنه تفضل المراقبة المباشرة للمستويات المصلية لبعض المضادات الحيوية (مثل الأمينوغليكوزيدات) من أجل تحديد القيم الأعظمية والأصغرية. إن ارتفاع القيم الأصغرية تنبه الطبيب إلى سمية محتملة الحدوث. [لاحظ أن عدد التفريعات الوظيفية تنقص مع تقدم العمر، ولذلك فإن المرضى المسنين بشكل خاص معرضون لتراكم الأدوية التي تخرج عبر الكليتين]. قد تفضل عند هؤلاء المرضى إعطاء المضادات الحيوية

التصنيف	الدواء	التوصيف
A		لا يوجد خطر على الجنين الجنين أو احتمال بعده أذية الجنين
B	Lactams Lactams with inhibitors Cephalosporins Aztreonam Clindamycin Erythromycin Azithromycin Metronidazole Nitrofurantoin Sulfonamides	لا يوجد موانع ضد تطور الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين
C	Chloramphenicol Fluoroquinolones Clarithromycin Trimethoprim Vancomycin Gentamicin Trimethoprim- sulfamethoxazole	لدى صفة على الأجنة عند الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين
D	Tetracyclines Aminoglycosides (gentamycin)	لدى الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين
X		لدى الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين الجنين

الشكل 6.30

تصنيف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA)
للمضادات الحيوية والاختطار الجنيني.

التي تخضع لاستقلاب كبير أو تطرح بالطريق الصفراوي].

3. خلل وظيفة الكبد: يمنع استعمال الأدوية التي تتركز أو تطرح عبر الكبد (مثل الإيزيثرومايسين والتتراسايكلين) في معالجة المرضى المصابين بأمراض كبدية.

4. ضعف الإرواء الدموي: إن ضعف الدوران الدموي لمنطقة تشريحية مثل الطرفين السفليين عند مرضى السكري، ويتقصر من كمية المضاد الحيوي الذي يصل لتلك المنطقة مما يجعل معالجة الخلع صعبة جداً.

5. العمر: إن الأليات الإطراحية الكلوية والكبدية تكون غالباً غير مكتملة التطور عند حديثي الولادة مما يجعلهم معرضين للإصابة بالتأثيرات السمية للكلورامفينيكول والسلفوناميدات، يجب عدم معالجة الأطفال اليافعين بالتتراسايكلينات التي تؤثر على نمو العظم.

6. الحمل: جميع المضادات الحيوية تعبر المشيمة، ومع ذلك فإن التأثيرات الضائرة على الجنين نادرة، ما عدا سوء تصنيع الأسنان وتثبيط نمو العظم اللذان يشاهدان في سياق المعالجة بالتتراسايكلينات، إلا أن بعض مضادات الديدان سامة للجنين ومشوكة (مضفرة)، وكذلك يجب اجتناب الأمينوغلايكوزيدات خلال الحمل بسبب أثرها السمي على الأذن عند الجنين. يلخص الشكل 6-30 تصنيف إدارة الغذاء والدواء الأميركية لاستعمال المضادات الحيوية خلال الحمل. إن الأمثلة المذكورة في الشكل 6-30 ليست شاملة؛ وإنما تتضمن مثالا من كل مجموعة. إن نظام التصنيف الحالي هذا يمكن تطبيقه بصعوبة على الأدوية المشتركة التي تتضمن الكثير من العناصر الفعالة ولا تأخذ بالاعتبار احتمال حدوث أي تداخل دوائي. إن جميع الأدوية يجب أن تستعمل خلال الحمل تحت إشراف الطبيب فقط. كذلك، يجب على الطبيب مراجعة أحدث الأبحاث قبل وصف الأدوية للمريضة الحامل من أجل الإحاطة بالأخطار بشكل أفضل.

7. الإرضاع: قد يصل المضاد الحيوي المعطى للأم المرضع إلى الرضيع عبر حليب الثدي. وعلى الرغم من أن تركيز المضاد الحيوي في حليب الإرضاع يكون منخفضاً عادة، فقد تكون الجرعة الإجمالية التي تصل للرضيع كافية لتسبب اضطرابات لديه.

F. سلامة المضاد الحيوي

العديد من المضادات الحيوية، كالبسلسلات، هي من الأدوية الأقل سمية، لأنها تؤثر فقط على نمو المتعضيات الدقيقة. بينما تعتبر عوامل أخرى مضادة للمكروبات (مثل الكلورامفينيكول) أقل نوعية للجراثيم، ويحتفظ بها من أجل الأخماج المهددة للحياة لأن مثل هذه الأدوية تمتلك سمية خطيرة للمريض. لاحظ: كما ذكر أعلاه، لا ترتبط السلامة بطبيعة الدواء فقط بل ترتبط أيضاً بعوامل تتعلق بالمريض يمكن أن تؤهب للسمية.

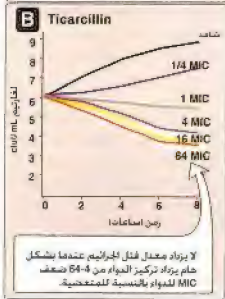
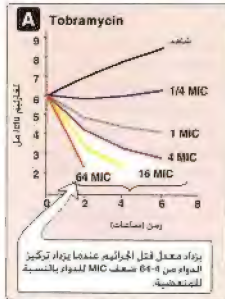
G. تكلفة العلاج

غالباً ما تمتلك العديد من الأدوية نفس الفعالية في معالجة خمج ما، ولكنها تختلف بشكل واسع في التكلفة. يبين الشكل 7-30 تكلفة بعض العوامل المضادة للجراثيم التي تبدي نجاعة متشابهة في استئصال العنينة سلبية الغرام المولوية البوابية من مخايطه المعدة، لا يملك أي من هذه الأدوية أفضلية علاجية واضحة، وبذلك تستعمل توليفة من Metronidazole وتحث ساليبيلات اليزموت مع مضاد حيوي آخر في معالجة



الشكل 7.30

الكلفة النسبية لبعض الأدوية المستعملة في معالجة القرحة الهضمية الناجمة عن الملوية البوابية.



الشكل 8.30

A. معدل هام إحصائياً للقتل المعتمد على الجرعة بالتوبراميسين. B. معدل قتل غير هام إحصائياً بالتيكارسيلين. CFU = وحدات تشكل المستعمرات. MIC = التركيز الميثبط الأدنى.

القرحة الهضمية المحروضة بالملوية البوابية، إن اختيار الكلاريثروميسين Clarithromycin كدواء مختار بدلاً منها سيؤثر بشكل واضح على الكلفة.

III. طريق الإعطاء Route Of Administration

الطريق الفموي للإعطاء مناسب في الأخماج الخفيفة التي يمكن معالجتها في العيادة (خارج المستشفى). كما أن الضغوط الاقتصادية دفعت نحو استعمال المضادات الحيوية الفموية في جميع الأخماج ما عدا الأمراض الخبيثة، الخفيفة، إن المرضى الذين يحتاجون في البداية إلى شمول من العلاج الوريدي، يتم تحويلهم إلى العلاج الفموي حالما أمكن ذلك. ولكن بعض المضادات الحيوية مثل Vancamycin و Amphotericin B و Aminoglycosides صعبة الامتصاص من السبيل الهضمي، فلا يمكنها تحقيق مستويات مصلية كافية بالإعطاء الفموي. يستعمل الإعطاء الخلالي عندما يكون الدواء صعب الامتصاص من السبيل الهضمي، وفي معالجة المرضى الذين لديهم أخماج خطيرة ومن الضروري المحافظة على تراكيز مصلية من المضادات الحيوية لديهم أعلى مما يمكن تحقيقه بالطريق الفموي.

IV. تحديد الجرعة المناسبة

إن تحديد جرعة العوامل المضادة للجراثيم يعتمد على ديناميكتها الدوائية (العلاقة بين تراكيز الدواء، والتأثيرات المضادة للجراثيم) إضافة إلى الخصائص الجراثيمية الدوائية (الامتصاص، التوزيع، والإخراج). إن الخصائص الثلاث التي لها تأثير هام على تواتر الجرعة هي: القتل المعتمد على التركيز، والقتل المعتمد على الزمن، والتأثير المتأخر للمضاد الحيوي.

A. القتل المعتمد على التركيز Concentration-Dependent Killing

تبدي بعض العوامل المضادة للميكروبات مثل الأمينوغليكوزيدات والكولونولونات المفطورة ومركبات الكارباميسام ازدياداً هاماً في معدل قتل الجراثيم عندما يزداد تركيز المضاد الحيوي من 4 إلى 64 ضعفاً من التركيز الميثبط الأدنى للدواء (الشكل A8-30). إن إعطاء بلعة تسريب وريدية واحدة يومياً من الأدوية التي تسبب قتلًا معتمداً على التركيز يحقق مستويات ذروية عالية وتساعد على القتل السريع للعامل المرضي.

B. القتل المعتمد على الزمن (غير معتمد على التركيز)

على العكس من تلك الأدوية، لا تمتلك مركبات البيتا-لاكتام والبيتيدات السكرية، والكاربوسيدات والكلينداميسين هذه الخاصية، أي أن زيادة تركيزها إلى عدة أضعاف من MIC لا يزيد معدل القتل بشكل هام (الشكل B8-30). إن أفضل وسيلة للتنبؤ بالفعالية السريرية للمضادات الحيوية التي تمتلك فعالاً قاتلاً معتمداً على الجرعة غير هام هي النسبة المئوية للزمن الذي يبقى فيه تركيز الدواء في الدم أعلى من التركيز الميثبط الأدنى، يدعى هذا التأثير أحياناً القتل غير المعتمد على التركيز أو القتل المعتمد على الزمن. فمثلاً، تم إثبات الفعالية السريرية لجذولة جرعات التيسيلينات والسيفالوسبورينات بحيث يتم ضمان مستويات دموية أكبر من التركيز الميثبط الأدنى خلال 60-70% من الزمن. ولذلك يقترح بعض الخبراء بأن أفضل معالجة للأخماج الشديدة هو التسريب المستمر لهذه الأدوية بدلاً من إعطائها على جرعات متقطعة.



الشكل 10.30

- A. الميكروبات الهامة سريريًا مثلًا بالألوان.
B. إيزوفانيد: مضاد حيوي ضيق الطيف.
C. أمبيسلين: مضاد حيوي ممتد الطيف.
D. تراسيسكلين: مضاد حيوي واسع الطيف.

الجرثومية وتدعى بالمضادات الحيوية واسعة الطيف (الشكل 10-30). إن إعطاء المضادات الحيوية واسعة الطيف يمكن أن يبدل بشكل كبير من طبيعة الميكروب الجرثومي العادية ويؤهب لحدوث أنماط إضافية مثل المبيضات البيض التي يكون نموها مثبطًا بوجود أحياء دقيقة أخرى.

VII. المشاركة بين المضادات الحيوية

من الناحية العلاجية، ينصح أن يعالج المرضى بدواء مفرد هو الأكثر توعية للعامل الممرض الخاضع، حيث تنقص هذه الإستراتيجية من احتمال حدوث الجمع الإضافي. كما تقلل من نشوء متعضيات مقاومة (انظر أدناه)، وتقلل من السمية، إلا أن هناك أوضاع تخلق فيها المشاركة بين المضادات الحيوية. مثلاً، من المفيد معالجة التدرن بالمشاركة الدوائية.

A. ميزات المشاركة الدوائية

تبدي بعض المشاركات الدوائية للمضادات الحيوية، مثل البيتا-لاكتام مع الأمينوغليكوزيدات، تأثيراً تساندياً؛ أي تكون القعالية أكبر مما لو استخدم كل دواء بمفرده، ويعتبر أن مثل هذا التساند بين المضادات الحيوية نادر، فإن المشاركة بين أدوية متعددة يستلزم فقط في أوضاع خاصة—مثلاً في الجمع مجهول المصدر.

B. مساوئ المشاركة الدوائية

إن عدداً من المضادات الحيوية يؤثر فقط على المتعضيات عندما تتكاثر، ولذلك فإن مشاركة دواء يسبب تثبيج الجرثوم مع دواء ثانٍ مبيد للجرثوم قد يؤدي إلى تدخل بين فعل الدواء الأول وفعل الدواء الثاني، مثلاً، التراسيسكلين دواء مثبط للجرثوم وقد يتداخل مع التأثير المبيد للجرثوم للبينيسيلينات والسيفالوسبورينات.

VIII. المقاومة الدوائية

يقال عن الجراثيم أنها مقاومة لمضاد حيوي إذا لم يتوقف نموها ببلوغ المستوى الأعظمي للمضاد الحيوي الذي يمكن تحمله من قبل المضيف. تمتلك بعض المتعضيات مقاومة متأصلة لمضاد حيوي ما، مثلاً، المتعضيات سلبية الغرام تقاوم الفانكومايسين Vancomycin وراثياً، إلا أن الأنواع الجرثومية التي تستجيب بشكل طبيعي على دواء محدد قد تتحول سلالات مقاومة أكثر فوعة من خلال الطفرات العفوية أو المقاومة المكتسبة، وقد تصبح بعض هذه السلالات مقاومة لأكثر من مضاد حيوي واحد.

A. التبدل الوراثي المؤدي إلى المقاومة الدوائية

إن المقاومة المكتسبة للمضاد الحيوي تتطلب اكتساباً أو تبدلاً مؤقتاً أو دائماً، في المعلومات الوراثية الجرثومية. تتطور المقاومة نتيجة إمكانية حدوث طفرة عفوية في DNA أو تحركه من متعضية لأخرى (الشكل 11-30).

1. الطفرات العفوية في DNA: قد يحدث التبدل الصبغي بإدخال أو حذف أو استبدال واحد أو أكثر من النيوكليوتيدات ضمن الجينوم. قد تبقى الطفرة الناتجة أو تصبح من قبل الضحية، أو قد تكون معدية للخلية، إذا استمرت الخلية بالحياة، فإنها تستطيع أن تتناسخ وتقل خصائصها الطافرة إلى سلالاتها من الخلايا. إن لبعض

الطفرات العفوية تأثيراً قليلاً أو معدوماً على حساسية المتعضية تجاه المضادات الحيوية. ولكن الطفرات التي تنتج عن طفرات مقاومة للمضاد الحيوي قد ينتج عنها متعضيات قادرة على التكاثر تحت ضغوط محددة، ومثال ذلك نشوء مقاومة للريفامبين Rifampin من قبل الملقطرات السلية عندما يستعمل الريفامبين كمضاد حيوي مفرد.

2. إن انتقال المقاومة الدوائية عبر الـ DNA: إن المقاومة المكتسبة الناتجة عن انتقال DNA من جرثوم إلى آخر ذات أهمية سريرية خاصة. تكون خصائص المقاومة عادة مرمزة في عوامل R خارج الصيغة (بلازميدات المقاومة Resistance Plasmids). في الواقع، إن معظم المورثات المقاومة يتوسطها البلازميد، بالرغم من أن الصفات التي يحملها البلازميد قد تندمج مع DNA للجرثوم المضيف. وقد تدخل البلازميدات إلى الخلايا بعمليات مثل التثبيغ Transduction (بتوسط البالعات)، أو التحول أو الاقتران الجرثومي.

B. تبديل التعبير البروتيني في المتعضيات المقاومة للأدوية

يمكن أن تحدث المقاومة للأدوية بالعديد من الآليات، فقد يحدث مثلاً فقدان أو تبديل في الموضع الذي يستهدفه المضاد الحيوي، أو انخفاض قدرة الدواء على الاختراق نتيجة نقص نفوذيته، أو زيادة في خروجه، أو بقاء إنزيمات معبلة للمضاد الحيوي (الشكل 11-30).



الشكل 11.30

بعض آليات المقاومة نحو المضادات الحيوية.

1

تقللة من الاحتياج للمكورات الفعوية
عند المرض قد ين (دواءه بنسبوا جرص
قشي زوي) قد يحتاج المرض سسولاد
من العاقلة



2

المعالجة الفعوية للمرض من الحاصيون
للشغل الحسي (الذين لديهم بحال
صعبة على الامراض النفسية
الصعبة ذلك اولاههم من
المرور 9000 على البرلاف



3

المقاومة من التدرن الحسل أو التهاب
السحايا عند الأشخاص ذوي التماس
الشمسي مع المرض لتأمين عطف



4

المعالجة ضد الديدان (المرجعية السوسنة
أصل حراسة الأشعة وتبين للفصل وبعض
التدخلات المستفيدة الوقاية من الحرج



5

معالجة الأم باتباع بروتين حمية الحزن
في حالة عدم الحمل سوسرس
HIV أو HIV



الشكل 12.30

بعض الأوضاع السريرية التي تستلزم فيها
للضادات الحيوية وقائيًا.

1. **تعديل المقر الهدف:** إن تبدل المقر المستهدف للمُضاد الحيوي عبر الطفرة قد يمنح المتعضية مقاومة لواحد أو أكثر من المضادات الحيوية، مثلاً، إن مقاومة المكورات الرئوية لمضادات البيبتالاكتام تنجم عن تبدلات في واحد أو أكثر من البروتينات الجرثومية الرئيسية الرابطة للينسلين فينتج عنها نقص ارتباط المضاد الحيوي مع هدفه.

2. **نقص التراكم:** إن نقص فيقد المضاد الحيوي أو إزدیاد خروجه يمكن أن يسبب مقاومة لأن الدواء يصبح غير قادر على الدخول إلى مقر فعله بتركيز كافية لأذية أو قتل المتعضية. فمثلاً، يمكن للجراثيم سلبية الغرام أن تحد من اختراق مضادات حيوية محددة تتضمن مركبات البيبتالاكتام والنتراسايكليتات والكلورامفينيكول كنتيجة لتبدل عدد وبنية البورينات (القنوات) في الغشاء الخارجي. كذلك، فإن وجود مضخة الإخراج يمكن أن يقلل من مستويات الدواء داخل الجرثوم.

3. **التعطيل الإنزيمي:** إن قدرة الجرثوم على تخريب أو تعطيل المضاد الحيوي يمكن أن تمنحه المقاومة أيضاً. تتضمن الأمثلة عن الإنزيمات المعطلة للمضاد الحيوي ما يلي: (1) إنزيمات بيبتالاكتاماز (بنسليناز) التي تعمل بالحلقة حلقة بيبتالاكتام في إينيسلينات والسيفالوسبورينات والأدوية ذات الصلة؛ (2) إنزيمات أسيتيل ترانسفيراز التي تنقل مجموعة الأسيتيل إلى المضاد الحيوي فتعطل الكلورامفينيكول أو الأمينوغليكوزيدات؛ و(3) إنزيمات الإستراز تحلله حلقة اللاكتون في الماكروليدات.

IX. المعالجة الوقائية بالمضادات الحيوية

تتطلب بعض الحالات السريرية استعمال المضادات الحيوية الوقائية بدلاً من العلاج (الشكل 12.30). وبما أن الاستعمال غير المضبوط للعوامل المضادة للمكروبات قد يؤدي إلى تشكل مقاومة جرثومية وخمس إضافي، فإن المعالجة الوقائية محصورة في حالات سريرية معينة تكون فائدتها فيها أكبر من الخطورة المحتملة. تتحدد مدة المعالجة الوقائية اعتماداً على الفترة التي فيها خطر الفج.

X. مضاعفات المعالجة بالمضاد الحيوي

بالرغم من أن آلية عمل مضاد حيوي محدد لها تأثير سمي انتقائي على جرثومة غازية، ولكن هذا لا يضمن عدم حدوث تأثيرات ضائرة للمضيف، فقد يسبب الدواء مثلاً استجابة أرحية أو يكون سميًا بشكل لا علاقة له بفاعلية المضاد الحيوي.

A. فرط الحساسية

إن تفاعلات فرط الحساسية تجاه المضادات الحيوية أو لمنتجاتها الاستقلابية كثيرة الحدوث، مثلاً، على الرغم من سمية البنسلين الانتقائية شبه المطلقة للجراثيم فإنه يسبب مشاكل خطيرة من فرط الحساسية تتراوح من الشرى إلى الصدمة التأقية.

B. سمية مباشرة

قد تسبب التراكيز المصلية العالية من المضادات الحيوية سمية من خلال التأثير المباشر على العمليات الخلوية في المضيف. مثلاً، يمكن أن تسبب الأمينوغليكوزيدات سمية أذنية بتأثيرها على الوظيفة الغشائية للخلايا الشعرية في عضو كورتي.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.30. أي من هؤلاء المرضى أقل احتمالاً لأن يحتاج إلى تعديل المعالجة بالمضادات الحيوية؟
 A. مريض يخضع لمعالجة كيميائية ضد السرطان.
 B. مريض مصاب بمرض كلوي.
 C. مريض مسن.
 D. مريض مصاب بفطر ضغط الدم.
 E. مريض مصاب بعرض كبد.

الجواب الصحيح = D. يمكن من المتوقع أن يؤثر فطر ضغط الدم على نمو متجولة على حد المعالجة بالمضادة المجهية. أما الأدوية المضادة للسرطان فتسبب غالباً تثبيطاً للوظيفة المناعية وبحسب هؤلاء المرضى مضادات حيوية إضافية لاستئصال الإنسان فله بسبب ضعف وظيفة الكلية تراكماً للمضادات الحيوية فتصل إلى مستويات سمية. غالباً ما تنقص الوظيفة الكلوية والكبدية عند المسنين وقد يؤدي نقصان الوظيفة الكبدية إلى تراكم المضادات الحيوية إلى مستويات سمية.

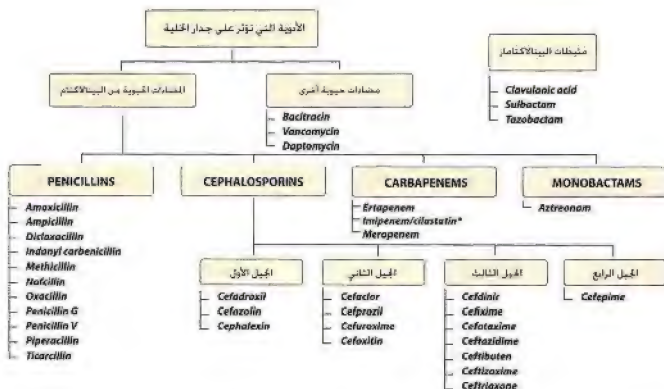
- 2.30. في أي من الأوضاع السريرية التالية يعتبر استعمال المضادات الحيوية وقائياً غير مبرر؟
 A. الوقاية من التهاب السحايا بين الأشخاص ذوي التماس القريب مع المرضى المصابين به.
 B. مريض لديه مفصل ورك صناعي ويخضع لقطع سني.
 C. معالجة قبل الجراحة لزرع مفصل ورك صناعي.
 D. مريض يشتكي من اعتلال تنفسي متكرر.
 E. معالجة قبل جراحة على السبيل الهضمي.

الجواب الصحيح = D. ربما يكون الاعتلال التنفسي من منشأ فيروسي وكذلك فإن مضاعفات الاستعمارات الزمنية قد لا تثير الاستعمال الوقائي للمضادات الحيوية. بعد التهاب السحايا مرضاً معيباً وعظيماً بما فيه الكفاية ويبرر استعمال المضاد الحيوي وقائياً بعد الفلق العصبي الجراحي. تستطیع الجراثيم الموجودة في التجويف القفوي أن تدخل بسهولة إلى الدوران وتستعمر المفاصل الاصطناعية مسببة بذلك خفاً خطيراً وأحياناً مميتاً. الخراج الذي يتلو زرع مفصل الورك هو مضاعفة خطيرة وتبرر استخدام المضاد الحيوي. الخراج مضاعفة خطيرة في جراحات السبيل الهضمي لذلك يسمح باستخدام المضاد الحيوي وقائياً فيها.

- 3.30. أي من طرق الإعطاء والإجراءات التالية هو الأفضل عند المعالجة بالأمينوغليكوزيدات وذلك اعتماداً على خاصة القتل المعتمد على التركيز الدوائي؟
 A. قميماً، كل 8 ساعات.
 B. قميماً، كل 24 ساعة.
 C. حقناً، بالتسريب الوريدي المستمر.
 D. حقناً، كل 8 ساعات.
 E. حقناً، كل 24 ساعة.

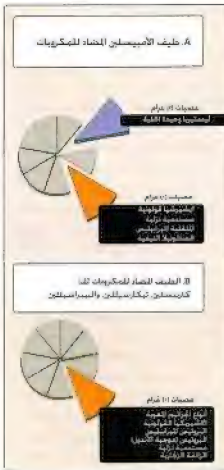
الجواب الصحيح = E. بالنسبة لدواء ينتمي إلى الفئة A على الجبهة فإن إعطائه مرة واحدة كليلة بتسريب ويؤدي لمستويات الدوائية العالية لقتل العامل الممرض المتواجد. إن الطبيعة السامة ونمط الأيونوغليكوزيدات فتعتمد الوباء تمنعها من الامتصاص عن نمو كاف بعد إعطائها قميماً. لذلك يجب أن نحتس جميع الأمينوغليكوزيدات عن طريق الحقن أما عدا التوباميسين لتحقيق مستويات فعالية كافية.

تتداخل بعض المضادات الحيوية انتقائياً بتركيب جدار الخلية الجرثومي - وهو جدار لا تمتلكه خلايا الثدييات. يتألف هذا الجدار من بوليمير يدعى الببتيدوغليكان الذي يتألف من وحدات الغليكان المرتبطة مع بعضها بروابط ببتيدية معترضة (متصالبة). حتى تكون مثبطات الجدار الخلوي هذه فعالة على نحو أعظمي فإنها تتطلب أن تكون المكروبات نشطة متكاثرة. فهي تملك تأثيراً قليلاً أو معدوماً على الجراثيم غير النامية والمتقسمة. وأهم عناصر هذه المجموعة من المضادات الحيوية هي مركبات البيتا-لاكتام (سميت كذلك بعد أن عرف أن حلقة البيتا-لاكتام ضرورية من أجل فعاليتها) والتانكوميسين. يظهر الشكل 1-31 تضييف الأدوية التي تؤثر على تركيب جدار الخلية.



الشكل 1.31

ملخص للمضادات الحيوية المؤثرة في تركيب جدار الخلية. لا يعد السيلاستاتين مضاداً حيوياً ولكنه مثبط للمليندار ويحمي imipenem من التحلل.



الشكل 5.31

الخطبقات العلاجية النموذجية للأميسيلين (A) والبنسيليانات المضادة للزوائد.

2. **البنسيليانات المضادة للعنقوديات:** إن Methicillin و Nafcillin و Oxacillin و Dioxacillin هي من البنسيليانات المقاومة على البنسيليانات. ينحصر استعمال هذه الأدوية في معالجة الأخماج الناجمة عن العنقوديات المنتجة للبنسيليانات. [لاحظ: بسبب سمية Methicillin فإنه لا يستعمل سريريا إلا من أجل تحديد السلالات المقاومة للعنقوديات الذهبية]. أما MRSA، والتي تعتبر مصدراً خطيراً للأخماج المكتسبة في المشافي، هي حساسة عادة للفانكوسامين، ونادراً للسايريفلوكلسامين أو الريفامبين.

3. **البنسيليانات الممتدة الطيف:** يمتلك الأميسيلين والأموكسيسيلين طيفاً مضاداً للجراثيم مشابهاً للبنسيلين G ولكنهما أكثر فعالية ضد العصيات سلبية الغرام. ولذلك يعدان من البنسيليانات ممتدة الطيف extended-spectrum (الشكل 5-31 A). يعد الأنيسيلين الدواء المختار في معالجة الليستيريا وحيدة الخلية وهي عصيات إيجابية الغرام. كما تستعمل هذه الأدوية بشكل واسع في معالجة الأخماج التنفسية، ويستخدم Amoxicillin راقياً من قبل أطباء الأسنان عند المرضى الحصابين بدسامات قلبية شاذة الحاصنين لجراحة قلبية كبيرة. إن المقاومة على هذه المضادات الحيوية يشكل الآن مشكلة رئيسية وهي تنتج عن تعطيل هذه الأدوية بالبنسيليانات بتوسط البلازميد. [لاحظ: إن الإثريكية الكولونية والهيوفيلوس إنفلونزا هما غالباً مقاومتان.] إن المستحضرات المحتوية على مثبط البيتا-لاكتاماز مثل Clavulanic Acid أو Sulbactam تحمي الأموكسيسيلين والأميسيلين على التوالي من الحملة الإنزيمية وتزيد من طيفهما المضاد للمكروبات.

4. **البنسيليانات المضادة للزوائد:** تتضمن Carbencillin و Piperacillin و Ticarcillin وهي فعالة ضد العصيات الزرق (الشكل 5-31 B). يعتبر البيراسيلين الأقوى فعالية بينها. وهذه المضادات الحيوية فعالة ضد الكثير من العصيات سلبية الغرام ولكنها ليست فعالة ضد الكلبيسيلا بسبب إنتاجها للبنسيليانات، إن مشاركة التيكارسيلين مع مع حمض الكلافولانيك، والبيراسيلين مع التازوباكتام، يوسع طيف كل منهما ليشمل المتعضيات المنتجة للبنسيليانات. (يلخص الشكل 6-81 ثنائية البنسيليانات تجاه الحمض أو البنسيليانات).

5. **البنسيليانات والأمينوغليكوزيدات:** إن التأثيرات المضادة للجراثيم لجميع مركبات البيتا-لاكتام هي تساندية مع الأمينوغليكوزيدات، حيث تقوم مضبّطات تركيب جدار الخلية بتعديل نفوذية الخلايا الجرثومية فتسهل دخول المضادات الحيوية الأخرى (كالأمينوغليكوزيدات) التي لا تستطيع لوجدها الدخول إلى الموائع المستهدفة داخل الخلية. [لاحظ: على الرغم من أن البنسيلين والأمينوغليكوزيد يمكن أن يستعمل معاً، فإنه يجب عدم وضعهما معاً في نفس سائل التسريب الوريدي، لأنه يائتماس المطول بينهما يتشكل الأمينوغليكوزيدات المشحونة إيجابياً مركباً عاكلاً مع البنسيليانات المشحونة سلبياً.]

C. المقاومة

تحدث مقاومة طبيعية تجاه البنسيليانات عند المتعضيات التي يقتصها البكتيروغليكان في جدارها الخلوي (كمثل المظفورات) أو التي تمتلك جداراً خلوياً غير نفوذ للأدوية. أما المقاومة المكتسبة تجاه البنسيليانات التي تحدث بتوسط البلاسميد فقد شكلت مشكلة سريرية هامة، وذلك لأن العامل الممرض قد يصبح مقاوماً للعديد من المضادات الحيوية معاً وذلك نتيجة اكتسابه لبلازميد يحتوي ترميزاً للمقاومة للعديد من الأدوية. يؤدي تضاعف مثل هذه المتعضيات إلى ازدياد انتشار المورثات



الشكل 6.31

ثابتة البنسلينات تجاه الحمض ونحو
البنسلينات:

المقاومة، ويحصلونها على بلازميد المقاومة فقد اكتسب الجراثيم واحداً أو أكثر من الخصائص التالية، فتسمح لها بمقاومة المضادات الحيوية البيتـا-لاكتامية.

1. **فعالية إنزيمية لبيتا-لاكتاماز:** تعمل هذه العائلة من الإنزيمات على حلقة الارتباط الأميدي الحلقي لحلقة البيتـا-لاكتام مما يؤدي إلى فقدان الفعالية البديرة للجراثيم (الشكل 2-31)، يعتبر ذلك السبب الرئيسي لمقاومة البنسلينات، وبعد مشكلة متنامية، إن إنزيمات البيتـا-لاكتاماز إما أن تكون بنوية Constitutive أو مكتسبة بنقل البلازميد (وهذا هو الأكثر شيوعاً). إن بعض المضادات الحيوية من البيتـا-لاكتام هي ركائز ضعيفة للبيتـا-لاكتاماز وتتأوم الأشعطار. فتحافظ بذلك على فعاليتها ضد المتعضيات المنتجة للبيتـا-لاكتاماز. (لاحظ: أن بعض المتعضيات قد تمتلك إنزيمات بيتا-لاكتاماز مرتبطة بالصفي وبالقابلة للتعرض بواسطة مركبات البيتـا-لاكتام (مثل Cefoxitin).) تقرر المتعضيات إيجابية الغرام إنزيمات بيتا-لاكتاماز خارج الخلية، بينما تتوضع تلك الإنزيمات في الحيز حول اليازومي بين المبطنتين الداخلية والخارجية في الجراثيم سلبية الغرام.

2. **نقص نفوذية الدواء:** إن نقص نفوذية المضاد الحيوي عبر الغشاء الخلوي الخارجي يمنعه من الوصول إلى هدفه، البروتينات الرابطة للبنسلينات. كما أن وجود مضخة لإخراج الدواء خارج الخلية ينقص أيضاً من كميته داخلها.

3. **تبدل البروتينات الرابطة للبنسلينات:** إذا تعرضت هذه البروتينات الرابطة للبنسلينات إلى تبدل فإن ألفتها تجاه البيتـا-لاكتام تنخفض، فيطلب ذلك تركيز دوائية عالية (لا يمكن الوصول إليها) من أجل تثبيط نمو الجراثيم بشكل فعال، وقد تسر هذه الآلية أيضاً مقاومة المكوّرات العنقودية المذهية على الميثيسيلين، ولكنها لا تقسر مقاومتها لمضادات حيوية غير بيتا-لاكتامية كالإريثروميسين.

D. الحرائك الدوائية

1. **الإعطاء:** يعتمد طريق إعطاء المضاد الحيوي البيتـا-لاكتام على ثباته في الحمض المعدي وعلى شدة الخمج.

a. **طرق الإعطاء:** يجب أن تعلى الأدوية التالية وريدياً (iv) أو عضلياً (im):
Ticarcillin و Carbenicillin و Piperacillin، والمشاركة بين Sulbactam و Ticarcillin وبين Ticarcillin و Clavulanic Acid وبين Piperacillin و Tazobactam. أما الأدوية التالية فتتوافر كمستحضرات فموية فقط: Penicillin V و Amoxicillin والمشاركة بين Amoxicillin و Clavulanic Acid و Indanyl ester of Carbenicillin (لمعالجة إثنان السبيل البولي). وهناك أدوية الأخرى فعالة عن طريق الفم أو وريدياً أو عضلياً (راجع الشكل 6-31).

b. **الأشكال الدخيرية Depot forms:** يعطى كل من البروكاين بنسيلين G والبنزائين بنسيلين G حقناً عضلياً ويشكلان أشكالاً ادخارية، حيث يمتص كل منهما نحو الدوران بشكل بطيء، ويستمر بمستويات منخفضة لفترة طويلة من الزمن.

2. **الامتصاص:** تمتص معظم البنسلينات بدرجة غير ثامة بعد إعطائها فموية، وتصل إلى الأمعاء بكميات كافية لتؤثر في تركيبة التبيت (القلوza) المعوي، إلا أن الأموكسيسيلين غالباً ما يمتص بشكل ناقص مما يجعله غير ملائم لمعالجة لالتهاب الأمعاء بالشينغلا أو المسالكينلا لأنه لا يصل إلى المتعضيات الموجودة في الغيبينات Crypts المعوية بتركيز فعالة دوائياً. يتنص امتصاص جميع البنسلينات



الشكل 3.1

إعطاء ومضيق البنسيلين.

المقاومة للبنسيليناز عند وجود الطعام في المعدة يسبب تطاول زمن إفراغ المعدة وتخرب الدواء بالبيئة الحامضية، ولذلك يجب أن تعطى قبل 30 إلى 60 دقيقة قبل الوجبات أو بعد 3-2 ساعات بعد الوجبات. أما البنسيلينات الأخرى فهي أقل تأثراً بالطعام.

3. **التوزع:** تتوزع البنسيلينات في الجسم على نحو جيد، وتعتبر جميع البنسيلينات الحائل المشيمي، ولم يبد أي منها تأثيراً مشوهاً. ولكن نفاذها إلى بعض الأماكن كالعظم والسائل الدماغي الشوكي غير كاف للمعالجة إذا لم تكن هذه الأماكن ملتهبة (الشكلين 31-7 و 31-8). [لاحظ أنه خلال الطور الحاد من الخمج تكون السحايا المتهبة أكثر نفوذية للبنسيلينات، مما يؤدي لزيادة نسبة الدواء الموجود في الجهاز العصبي المركزي بالمقارنة مع الكمية الموجودة في المصل، وعندما يزول الالتهاب والخمج تعود نفوذية الحائل إلى ما كانت عليه.] إن مستويات البنسيلين في البروستات غير كافية لعلاج الأحماج فيها.

4. **الاستقلاب:** يعتبر استقلاب المضيق للمضادات الحيوية من البين-لاكتام غير هام عادة، ولكن لاحظ هناك بعض الاستقلاب للبنسيلين G في حال قصور وظيفة الكلية.

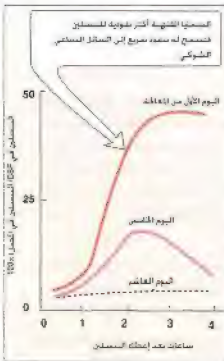
5. **الإطراح:** إن الطريق الرئيسي للإطراح هو عبر جهاز إفراز الحموض العضوية (التيبيي) في الكلية، إضافة إلى الارتشاح الكببيي، يجب ضبط الجرعة عند المسابين باعتلال وظيفة الكلية، بحيث يمكن أن يزداد العمر التصفي للبنسيلين G من مجاله الطبيعي (نصف ساعة إلى ساعة) إلى عشرة ساعات عند المصابين بالقصور الكلوي. يتبط البروتينيسيد إفراز البنسيلينات من خلال منافستها لها على الإفراز التبيي الفعال من قبل ناقل الحمض العضوي، وبالتالي فقد يزداد المستويات الدموية للبنسيلينات، يطرح التافييسيلين بشكل رئيسي عبر الطريق الصفراوي (الذي يعتبر الطريق المفضل أيضاً لإطراح بنسيلينات ال Acylureido في حالات الفشل الكلوي). تطرح البنسيلينات أيضاً في حليب الثدي.

E. التفاعلات الضائرة

تعتبر البنسيلينات من بين الأدوية الأكثر سلامة، ولا داعي لمراقبة مستوياتها الدموية، ولكن قد تحدث التأثيرات الضائرة التالية (الشكل 31-9).

1. **فرط الحساسية:** هو أعم التأثيرات الضائرة للبنسيلينات، إن المستند الرئيسي المسبب لفرط حساسيته تجاه البنسيلين هو مستقبليته *Peniciltoic acid* الذي يتفاعل مع البروتينات ويعمل كنائب Hapten مسبباً تفاعلاً مناعياً، يحدث لدى 5% من المرضى تقريباً ضمن التفاعل المناعي وتتراوح تظاهراته من الطفح الحطاطي التبيي (الحفج الأكثر مشاهدة في فرط الحساسية تجاه الأمبيسيلين) إلى الوعائية (تورم ملحوظ في الشفاه واللسان والياحة حول الحجاج) والناق. إن معدل وقوع الطفح الحطاطي التبيي عند المصابين بكثرة الموحيات المعالجات بالأمبيسيلين يصل إلى 100%. كما تحدث تفاعلات أرجية متصالبة بين المضادات الحيوية البين-لاكتامية.

2. **الإسهال:** هو مشكلة شائعة، ويحدث بسبب اضطراب التوازن الطبيعي للمكروبات المعوية. ويحدث بشكل أكبر مع الأدوية التي لا تمتص بشكل تام وتمتلك طيناً



الشكل 8.31

تعزير نفوذية البنسيلين إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF) أثناء الالتهاب.



فطر الحساسية



إسهال



التهاب كلية



سمية عصبية



سمية دموية



سمية ضاروية

ممتداً مضاداً للجراثيم، وكما هي حال بعض المضادات الحيوية الأخرى، فقد يحدث التهاب الكولون الغشائي الكاذب.

3. **التهاب الكلية:** يمكن لتجنيع البنسيلينات، وخاصة الميثيسيلين، أن تحدث التهاب كلية خلالياً حاداً، ولذلك لم يعد الميثيسيلين متوفرًا في الأسواق.

4. **السمية العصبية:** البنسيلينات تهيج النسيج العصبي، ويمكن أن تخرض حدوث الصرع إذا حقنت داخل القناة الشوكية أو وصلت إلى مستويات دوائية عالية جداً. ويعتبر مرضى الصرع معرضين بشكل خاص لذلك.

5. **السمية الدموية:** قد يحدث نقص تخثر باستعمال البنسيلينات المضادة للزواحف (كاربنيسيلين وتيكاريسيلين)، وإلى حد ما باستعمال البنسيلين G. يعتبر ذلك هاماً عند معالجة المرضى المؤهين للفرز (كمن لديهم ارتفاع في البولة الدموية) أو يتناولون مضادات التخثر. ومن السميات الأخرى نقص كثرة الإيوزينيات في الدم.

6. **سمية شاردة:** تحلى البنسيلينات عادة كملح صوديوم أو ملح بوتاسيوم. وقد تحدث السمية بسبب الكميات الكبيرة من الصوديوم أو البوتاسيوم المرفقة للبنسيلين. وقد يسبب فرط الصوديوم نقصاً في بوتاسيوم الدم. ويمكن اجتلاب ذلك باستعمال المضاد الحيوي الأكثر قوة، حيث يستخدم بجرعات أقل وبالتالي مع شوارد أقل.

III. السيفالوسبورينات Cephalosporins

السيفالوسبورينات هي مضادات حيوية من زمرة البيتا-لاكتام، وهي وثيقة الصلة بالبنسيلينات بنيوياً ووظيفياً، يتم إنتاج معظم السيفالوسبورينات بشكل كيميائي نصف تركيبى بالصاق سلاسل جانبية إلى حمض 7-أمينوسيفالوسبورانيك. تمتلك السيفالوسبورينات نمط التأثير نفسه الذي تمتلكه البنسيلينات، وتتأثر بآليات المقاومة نفسها، ولكنها تميل لأن تكون أكثر مقاومة من البنسيلينات تجاه بعض إنزيمات البيتا-لاكتاماز.

A. الطيف المضاد للجراثيم

صنفت السيفالوسبورينات كجيل أول وثاني وثالث ورابع اعتماداً على نماذج التحسّن الجرثومي عليها ومقاومتها للبيتا-لاكتاماز (الشكل 31-10). لاحظ أن السيفالوسبورينات غير فعالة ضد MRSA والليستريا وحيدة الخلية والمطليات الصعبة والمكورات المعوية.

1. **الجيل الأول:** تعمل سيفالوسبورينات الجيل الأول كبدائل للبنسيلين G، وهي مقاومة لبكتيريا المكورات العنقودية، وفعالة أيضاً ضد المتقلبة الميراييلية والإشريكية القولونية والكلبيلاوات الرئوية.

2. **الجيل الثاني:** يمتلك الجيل الثاني من السيفالوسبورينات فعالية أكبر ضد ثلاثة متعضيات إضافية سلبية الغرام هي: المستدميات النزلية، والجراثيم المعوية المنتجة للغاز، وبعض أنواع النيسريات، بينما تكون فعاليتها تجاه المتعضيات

الشكل 9.31

ملخص للتأثيرات المضادة للبنسيلين.



الشكل 10.31

ملخص التطبيقات العلاجية
للسيفالوسبورينات.

إيجابية الغرام أضعف، [لاحظ: الاستثناءات لهذا التعميم هو السيفاميسين المشابه بنيتو: Cefoxitin الذي يملك فعالية قليلة تجاه المستدميات النزلية ولكنه مع ذلك فعال ضد العنصريات الهشة الهوائية.]

3. **الجيل الثالث:** يمتلك الجيل الثالث دوراً هاماً في معالجة الأمراض الضخمية. ومع أنه أقل فعالية من الجيل الأول ضد المكورات إيجابية الغرام ولكنه يملك فعالية أكبر ضد العنصريات سلبية الغرام بما فيها التي ذكرت أعلاه إضافة إلى معظم المتعضيات المعوية الأخرى و *Serratia marcescens*. أصبح Cefotaxime و Ceftriaxone من الأدوية المختارة في معالجة التهاب السحايا. يمتلك Cefazidime فعالية ضد الزوائد الجرثومية.

4. **الجيل الرابع:** يصنف Cefipime كجيل رابع للسيفالوسبورينات، ويجب أن يعطى حقناً، وله طيف واسع مضاد للجراثيم فهو فعال ضد العنصريات والعنقوديات (ولكن فقط تلك المتحصنة على الميثيسلين منها). Cefipime هو فعال أيضاً ضد المتعضيات سلبية الغرام الهوائية كالجراثيم المعوية والإشريكية الكولونية والكليبيلا الرئوية والمثقيات mirabilis والمثقيات المولدة للغاز.

B. المقاومة

إن آلية مقاومة السيفالوسبورينات هي نفسها تلك التي وصفت في البتمسيلات، [لاحظ: على الرغم من أن السيفالوسبورينات غير قابلة للإمالة ببينسليناز المكورات العنقودية، ولكنها قد تكون متحصنة على البيتا-لاكتاماز ذو الطيف الممتد.]

C. الحركات الدوائية

1. **الإعطاء:** يجب أن تعطى جميع السيفالوسبورينات وريدياً أو عضلياً (الشكل 31-11) بسبب صعوبة امتصاصها بالطريق الفموي، باستثناء تلك المذكورة في الشكل 31-2.

2. **التوزع:** تتوزع جميع السيفالوسبورينات بشكل جيد جداً في سوائل الجسم، إن الجيل الثالث من السيفالوسبورينات هو الجيل الوحيد القادر على تحقيق مستويات علاجية كافية في السائل الدماغي الشوكي في حال عدم وجود التهاب في السحايا. مثلاً، Ceftriaxone أو Cefotaxime فعالان في التهاب السحايا الناجمة عن المستدمية النزلية عند الولدان والأطفال. يفتق Cefazolin وقائياً قبل الجراحة بسبب عمره النقصي القصير (1.8 ساعة) وفعاليته ضد العنقوديات المذهبة المنتجة للينسليانز، ولكن قد نحتاج إلى جرعات إضافية منه أثناء العملية إذا استمرت العملية أكثر من ثلاث ساعات. إن Cefazolin فعال في معظم العمليات الجراحية بما الجراحات العظمية بسبب قدرته على تنوذه إلى العظم. وجميع السيفالوسبورينات تعبر المشيمة.

3. **المصير:** لا يعد التحول الحيوي للسيفالوسبورينات في المضيف هاماً من الناحية السريرية. أما إخراج السيفالوسبورينات فيهم من خلال الإخراج الليمفي و/أو الرشاحة الكبدية (الشكل 31-11). ولذلك يجب ضبط الجرعات في حالات الفشل الكلوي الشديد للوقاية من التراكم والسمية. يطرَح Ceftriaxone عبر الصفراء في البراز ولذلك فهو كثيراً ما يستعمل في القصور الكلوي.



الشكل 11.31

إعطاء ومضيق السيفالوسبورينات

D. التأثيرات الضائرة

تسبب السيفالوسبورينات عدداً من التأثيرات الضائرة، وبعضها يكون خاصاً بأدوية محددة من هذه المجموعة.

١. **تظاهرات أرجية:** يجب على المرضى الذين لديهم استجابة تأقانية نحو البنسلينات عدم تناول السيفالوسبورينات، يجب اجتناب السيفالوسبورينات أو استعمالها بحذر عند الأشخاص الذين لديهم تحسس (أزج) تجاه البنسلينات (حوالي 5-15% منهم لديهم حساسية متصالبة). وعلى العكس من ذلك فإن وقوع التفاعلات الأرجية تجاه السيفالوسبورينات يشكل 1-2% من المرضى الذين ليس لديهم حساسية تجاه البنسلين.

١٧. المضادات الحيوية الأخرى من البيتا-لاكتام

A. Carbapenems

هي مضادات حيوية تركيبية من البيتا-لاكتام، تختلف بنوياً عن البنسلينات بأن ذرة السلفا الموجودة في حلقة الثيازوليدين (الشكل 2-31) قد استبدلت بها ذرة كربون (الشكل 13-31). تشمل هذه المجموعة على Imipenem و Meropenem و Ertapenem فقط، يتم تركيب Imipenem مع Cilastatin الذي يحميه من الاستقلاب بالديهيدروبيبتيداز الكلوي.

١. **الطيف المضاد للجراثيم:** يعتبر Imipenem/Cilastatin و Meropenem من مستحضرات البيتا-لاكتام الأوسع طيفاً المتوفرة حالياً (الشكل 14-31). يقاوم Imipenem الطيفية التي تقوم بها إنزيمات البيتا-لاكتاماز، ولكنه لا يقاوم إنزيمات ميتالو-بيتا-لاكتاماز metallo- β -lactamases. ويلعب Imipenem دوراً في المعالجة التجريبية للأخماج لأنه فعال ضد المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام المنتجة للببتاسيليتاز وضد اللاهوائيات والزوائف المنتجة للغاز (على الرغم من أن ذرار أخرى من الزوائف تقاومه، كما أن ذرار مقاومة من الزوائف المنتجة للغاز قد تشبأ أثناء المعالجة). يمتلك Meropenem فعالية مضادة للجراثيم شبيهة ب Imipenem. أما Ertapenem فهو ليس بديل لعلاج الزوائف المنتجة للغاز لأن معظم الذراري تقاومه.

٢. **الجراثيم الدوائية:** يعطى كلاً من Imipenem و Meropenem وريدياً وينقدان جيداً إلى أنسجة الجسم وسوائله - بما فيها السائل الدماغي الشوكي - عندما تكون السحايا ملتهبة، وي طرح الدواء عن طريق الترشيح الكلبي. يخضع Imipenem للتشطر بالديهيدروبيبتيداز الموجود في العانة الفرجونية للنبيب الكلوي الداني، ويشكل هذا الإنزيم مستقيلاً عابلاً ذا سمية كلوية. إن مشاركة Imipenem مع Cilastatin تحمي الدواء الأول وتمنع تشكل المستقيب السام، وهذا يسمح باستخدام الدواء في معالجة الأخماج البولية. لا يخضع Meropenem للاستقلاب. Ertapenem يمكن أن يعطى عبر الوريد أو عضلياً، [لاحظ: يجب ضبط جرعات هذه الأدوية عند المصابين بالفصور الكلوي].

٣. **التأثيرات الضائرة:** يسبب Cilastatin/Imipenem القيحان والإقياء والإسهال. أما نقص الفمضات والعدلات فهو أقل شيوعاً من بقية مركبات البيتا-لاكتام، المستويات العالية من Imipenem قد تعرض لاختلاجات، أما Meropenem فهو أقل احتمالاً لأن يسبب ذلك.



الشكل 12.31

مميزات بعض السيفالوسبورينات المفيدة سريرياً. (ملاحظة: الأدوية التي يمكن إعطاؤها فقط فموباً طبعها باللون الأبيض. أما الأدوية الأكثر فائدة فطبعها غامق).

A. آلية عمله

عند ارتباط Daptomycin بالغشاء البلازمي الجرثومي يقوم بتحريض زوال استقطاب سريع للغشاء، وهذا يعمل وظائف متعددة للغشاء ويثبط التركيب داخل الخلية لـ DNA و RNA والبروتين. Daptomycin هو قاتل للجراثيم، ويعتمد القتل الجرثومي على التركيب.

B. الطيف المضاد للجراثيم

يتحصر طيف فعالية Daptomycin في الجراثيم إيجابية الغرام، بما فيها المكورات العنقودية الحساسة والمقاومة للميثيسيلين، والمكورات العقدية الرئوية، والمكورات العقدية المخيضة، و *Corynebacterium jeikeium*، والمكورات المعوية البرازية، و *E. faecium* (بما فيها المقاومة للفاثانومييسين، VRE). يستلزم Daptomycin لمعالجة الأحماج المختلطة (complicated) في الجلد وملحقاته وتجرحهم الدم الناجمة عن المكورات العنقودية الذهبية، بما فيها التهاب الشغاف الخمجي في الجهة اليمنى. أما فعالية المعالجة بـ Daptomycin فلم تثبت بعد. يتم تعطيل Daptomycin بواسطة العوامل الفاعلة بالسطح (surfactant).

C. الطيف المضاد للجراثيم

يرتبط Daptomycin مع البروتين بنسبة 90-95%، ويبدو أنه لا يخضع لاستقلاب كبدى، إلا أن الفواصل بين الجرعات يجب أن تضبط في حال وجود تدن في وظيفة الكلية (تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل/د). يعطى الدواء في أحماج الجلد والأنسجة الرخوة بجرعة 4 ملغ/كغ بتسريع وريدي خلال 80 د. وتزداد الجرعة إلى 6 ملغ/كغ عند معالجة تجرحهم الدم والتهاب الشغاف.

D. التأثيرات الضائرة

من التأثيرات الأكثر مشاهدة في التجارب السريرية: الإمساك، الغثيان، الصداع، والأرق. كما يحدث ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين الكبدية وبعض إنزيمات الفوسفوكيناز، مما يقترح إجراء مراقبة أسبوعية للمريض الذي يتناول هذا الدواء. وبالرغم من عدم تسجيل تداخلات دوائية سريرية مهمة فيوصى بإيقاف إعطاء الستاتينات مؤقتاً أثناء تناول Daptomycin وذلك نظراً لإحتمال حدوث سمية عضلية إضافية.



الشكل 17.31

إعطاء ومضيق الفانكوميسين.



حمى



فقد سمعية



صعوبة التوضيح



التهاب وريد

الشكل 18.31

بعض التأثيرات الضائرة للفاثانومييسين.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

131. مريض مسن مصاب بالسكري، قُبل في المشفى بسبب إصابة بذات الرئة. أظهر فحص القش وجود عصيات سلبية الغرام. أعطي المريض أميسيلين وريدياً، وبعد يومين لم يتحسن المريض وبين التقرير المخبري أن الجرثوم هو مستدمية نزلية منتجة لببتا-لاكتاماز. ما هو الكورس العلاجي المستطى؟
- A. استمرار استعمال الأميسيلين وريدياً.
B. التحول إلى Cefotaxime وريدياً.
C. التحول إلى الفانكومييسين شفوياً.
D. إضافة الجنتاميسين إلى المعالجة مع الأميسيلين.

الجواب الصحيح = B. إن Cefotaxime هو مضاد حيوي من الجيل الثالث غير قابل للحلولة بالببتا-لاكتاماز وهو جيد حركياً ويملك بضع تأثيرات جانبية، من غير المناسب الاستمرار بالأميسيلين لأن الجرثوم مقاوم يستعمل الفانكومييسين لمعالجة الأخماج الخطيرة الناتجة عن الكوربات إيجابية الغرام المقاومة لببتا-لاكتام (المستدمية النزلية هي سلبية الغرام). يملك الجنتاميسين بعض الفعالية ضد المستدمية النزلية ولكنه يسبب أيضاً تأثيرات ضارة كالسمية الكلوية التي قد تضر بالرئتين.

132. مريض كحولي، عمره سبعون عاماً، لديه سحرة قهوية سيئة، وسيخضع لفتح الأسنان المتبقية لديه ووضع طقم أسنان. وهو مصاب بتضيق الدسام التاجي مع قصور قلبي خفيف، ويعالج بالكابتوبريل وديجوكسين والفليوروزيميد. وبناء على ذلك، فقد قرر طبيب الأسنان إعطاء معالجة وقائية بالمضادات الحيوية قبل الإجراء السني، فأي من الأدوية التالية سوف يصف له؟
- A. Vancomycin
B. Amoxicillin
C. Tetracycline
D. Ceftriaxone
E. Imipenem

الجواب الصحيح = B. إنه سيسبب قلع الأسنان الملعقة جراثيم الدم ويؤهب تضيق الدسام التاجي وفقر القلب لديه لتطور التهاب الشغاف عنده تشير الدلائل الإحصائية الحالية لجمعية القلب الأمريكية إلى استعمال الأوكسيسيلين 2 غرام قبل ساعة من الإجراء السني. الفانكومييسين حاليًا ليس بديلًا ملائمًا للوقاية قبل الإجراءات السنية، إذ كان لدى المريض أرجحية جراح البنسيليانات. يعتبر السيفالوسبورين والسيفاروكسيل والكلينداميسين والكلانترومييسين أو الأثرثروميسين علاجات بديلة للوقاية قبل الإجراءات السنية. يعتبر Imipenem غير ملائم لأن طيفه واسع جداً ومثوق فقط للإعطاء عبر الوريد.

133. مريض مصاب بمرض مفصلي تنكسي، سيخضع لتبديل مفصل الركبة. قرر الجراح المعالجة بالمضادات الحيوية قبل العملية لتجنب المضاعفات الناجمة عن خضع ما بعد العملية. تعاني المشفى من مشكلة MRSA هامة. أي من المضادات الحيوية التالية سوف يختار الجراح؟
- A. Ampicillin
B. Imipenem/ Cilastatin
C. Gentamycin/ Piperacillin
D. Vancomycin
E. Cefazolin

الجواب الصحيح = D. المضاد الحيوي الوحيد من هذه القائمة الفعال ضد الميكروبات العنقوبية الحادة المقاومة على الفينيسين هو المانكومييسين.

134. شاب عمره 35 عاماً، عاد إلى منزله قادمًا من رحلة في الشرق الأقصى، يشتكي من صعوبة التبول وبمفرزات إكليلية قيحية منذ ثلاثة أيام، فُحصت له سيالنا بنياً. أي من المعالجات التالية ملائمة؟
- A. Ceftriaxone IM
B. Penicillin G IM
C. Gentamycin IM
D. Piperacillin/ Tazobactam IV
E. Vancomycin IV

الجواب الصحيح = A. معظم أخماج الميكروبات البنية تقاوم البنسيليانات والتي تعد الدواء اختار بديلاً للمضادات الحيوية الأخرى غير ملائمة.

١. نظرة عامة

يمارس عدد من المضادات الحيوية تأثيره المضاد للجراثيم باستهداف الريبوزومات الجرثومية التي تملك مكونات مختلفة بنويويا عن الريبوزومات الهيولية عند الثدييات، وعموما فالريبوزومات الجرثومية (70S) أصغر من ريبوزومات الثدييات (80S)، وتتألف من تحت وحدتين 50S و 30S (بالمقارنة مع 60S و 40S عند الثدييات)، إن الريبوزومات المتعددية عند الثدييات كثيرة الشبة بالريبوزومات الجرثومية، ولذلك وبالرغم من أن الأدوية التي تتداخل مع الأهداف الجرثومية تعف عادة عن خلايا المضيف فإن المستويات العالية من بعض الأدوية كـ Chloramphenicol و Tetracyclines يمكن أن تسبب تأثيرات سمية كنتيجة للتداخل مع الريبوزومات المتعددية، يظهر الشكل 1-32 الأدوية التي يناقشها هذا الفصل.

١١. التتراسايكليتات Tetracyclines

التتراسايكليتات مجموعة من المركبات المتقطعة ببعضها بشدة والتي تتألف كما يوحى اسمها من 4 حلقات متصلة معا يجعلها من الروابط الاقترانية المزدوجة. إن الاستبدالات في هذه الحلقات مسؤولة عن تنوع الحراك الدوائية للتتراسايكليتات يؤدي إلى اختلاف بسيط في نجاحها السريرية.

١٢. آلية التأثير

يتم دخول هذه الأدوية إلى العضويات الحساسة بواسطة الانتشار المنفعل وآلية النقل البروتينية المعتمدة على الطاقة التي يفرز بها الغشاء الهولي الداخلي الجرثومي، وتقوم السلالات غير المقاومة بتركيز التتراسايكليت داخل الخلية، فيرتبط الدواء بشكل عكوس مع الوحدة 30S للريبوزوم الجرثومي مما يؤدي إلى منع وصول Aminoacyl-tRNA إلى المقعد ريبوزوم mRNA في موضع الاستقبال، وبذلك يتم تثبيط تركيب البروتين في الخلية الجرثومية (الشكل 2-32).

١٣. الحليف المضاد للجراثيم

إن التتراسايكليتات، كصادات مثبطة للجراثيم واسعة الطيف، تعد فعالة ضد إيجابية وسلبية الغرام، كما تؤثر في الوقت نفسه على عضويات أخرى غير الجراثيم، كما تعتبر الأدوية المختارة لعلاج الأحماج المبيئة في الشكل (3-32).

١٤. المقاومة

المقاومة واسعة الانتشار تجاه التتراسايكليتات تجد من استخدامها السريري، إن عامل المقاومة (R) الطبيعي والمضاد بشكل شائع يجعل المتعضية غير قادرة على تجميع الدواء

مثبطات اصطناع البروتين

Tetracyclines

Demeclocycline
Doxycycline
Minocycline
Tetracycline

Glycylcyclines

Tigecycline

Aminoglycosides

Amikacin
Gentamicin
Neomycin
Streptomycin
Tobramycin

Macrolides/Ketolides

Azithromycin
Clarithromycin
Erythromycin
Telithromycin

Chloramphenicol

Clindamycin

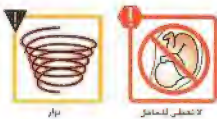
Quinupristin/Dalfopristin

الشكل 1.32

مخطط يبين مثبطات تركيب البروتين.



8. مضادات الاستطباب، يجب عدم معالجة المرضى المصابين بخلل في الوظيفة الكلوية بأي نوع من التتراسايكليينات (ما عدا الـ Doxycycline) حيث أن تراكمها قد يفاقم مشكلة ارتفاع أزوت الدم موجودة مسبقاً (مستوى أعلى من الطبيعي للمركبات الحاوية على البولية أو الأزوت في الدم) وذلك بالتأثير على تركيب البروتين مما يحرض تقويض الحموض الأمينية. كما يجب تجنب استعمال التتراسايكليينات عند العوامل والمريضات والأطفال دون 8 سنوات.



III. مركبات الغلايسيل سايكليين Glycylines

Tigecycline هو أول دواء متوفر من هذه المجموعة الجديدة من المضادات الحيوية، وهو مشتق من Aminocycline الذي يشبه التتراسايكليينات بنيتها، وله فعالية واسعة الطيف ضد العوامل المرضية إيجابية الغرام ومقاومة لأدوية متعددة، وبعض المتعضيات سلبية الغرام، والمتعضيات اللاهوائية. وهو مستطاب لمعالجة الأحماج المختلفة في الجلد والنسج الرخوة وداخل البطن.

A. آلية الفعل

Tigecycline يبدى فعلاً مثبطاً لجراثيم من خلال الارتباط بشكل عكوس مع الوحيدة الريبوزومية 30S وتثبيط ترجمة البروتين.

B. الطيف المضاد للجراثيم

Tigecycline له فعالية ذات طيف واسع وممتد، وتتضمن العنقوديات المذهبة المقاومة للميسيلين، والعنقديات الرئوية المقاومة لأدوية متعددة، وذراي أخرى حساسة من العقديات، والمكورات المعوية المقاومة للقانونكومايسين، والجراثيم سلبية الغرام المنتجة لبيتا لكتامازيمت الطيف، و *Acinetobacter baumannii*، والكثير من المتعضيات الهوائية. إلا أن هذا الدواء غير فعال ضد المتقلبات و *Providencia* والزوائف.

C. الطيف المضاد للجراثيم

Tigecycline تم تصنيده للغلب على الذراي المستجدة مؤخراً والمقاومة للتتراسايكليينات والتي تستخدم الإخراج الخلوي والحماية الريبوزومية لتشكيل المقاومة.

D. الجرارات الدوائية

بعد 30-60 دقيقة من تسريبه الوريدي كل 12 ساعة يتوزع الـ Tigecycline بشكل واسع في البلازما وأنسجة الجسم، ولا يخضع لاستقلاب كبدي مهم، ولكنه يفرح بشكل أساسي عبر الصفراء لم إلى البراز، لا ضرورة لضبط الجرعة عند المصابين بضعف وظيفية الكلية، ولكنه ضروري في القصور الكبدي الشديد.

E. التأثيرات الضائرة

Tigecycline دواء جيد التحمل، وتأثيراته الضائرة الرئيسية مشابهة لمجموعة التتراسايكليينات، وفي التجارب السريرية، كانت التأثيرات الأكثر حدوثاً هي الغثان والإقياء، وتتضمن التأثيرات الأخرى المشابهة لتأثيرات التتراسايكليين كالألم من النوم الدماغي الكاذب، وموسم تلون الأسنان الدائمة عندما يستعمل خلال تطور الأسنان، وأذية جنينية عندما يعمل لامرأة حامل.

الشكل 6.32

بعض التأثيرات الجانبية للتتراسايكليين



الشكل 7.32

آلية تأثير الأمينوغلايكوزيدات

F. التداخلات الدوائية

Tigecycline لا يخضع لاستقلاب عن قبل إنزيمات السايٲوكروم P450 الكبدية، ولذلك فلن يتأثر بالأدوية التي تتعرض أو تثبط هذه الإنزيمات، ومع أن Tigecycline لا يؤثر بشكل هام على زمن البروثرومبين، ولكن وجد أنه يثبط تصفية الوارفارين. ولذلك يوصى بمراقبة مضادات التخثر بشكل وثيق عندما يعطى الـ Tigecycline مع الوارفارين. لا ضرورة لضبط جرعة الديجوكسين عندما يعطى مع الـ Tigecycline حتى ولو زاد C_{cr} للديجوكسين. وقد تصبح مانعات الحمل الفموية أقل فعالية عندما تعطى مع Tigecycline ولذلك يقترح استعمال طريقة أخرى لمنع الحمل عندئذ.

١٧. الأمينوغلايكوزيدات

كانت الأمينوغلايكوزيدات تعد الدمامة الأساسية لعلاج الأضماج الخطيرة بالعصيات سلبية الغرام الهوائية، ولكن بسبب سميتها الخطيرة فقد تم استبدالها بشكل جزئي بمضادات حيوية أكثر أماناً مثل الجيل الثالث والرابع للـ سيفالوسبورينات ومركبات الكونولون المطورة ومركبات الكاربابينام. إن الأمينوغلايكوزيدات المشتقة من طور الـ *Streptomyces* لها اللاحقة -mycin، في حين أن المشتقة من الـ *Micromonospora* لها اللاحقة -micin. يأخذ كل من الـ Aminoglycosides و الـ Aminocyclitol اسمها من بنيتها الحاوية على سكرين أمينيين مرتبطين برابط غلايكوزيدي إلى نواة فيكسوز (Aminocyclitol) مركزية. كما أن بنيتها الشاردة المتعددة موجبة الشحنة تحوّل دون عبورها بسهولة عبر أغشية النسيج. يعتقد أن جميع أفراد هذه العائلة تنشط اصطناع البروتين الجرثومي بواسطة آلية محددة لـ Streptomycin كما هو موصوف أدناه.

A. آلية الفعل

إن العضويات سلبية الغرام الحساسنة تسمح للأمينوغلايكوزيدات بالانتشار عبر قنوات اليورين Perin في أغشيتها الخارجية، وتمتلك هذه المتعضيات أيضاً جهازاً معتمداً على الأوكسيجين لنقل الدواء عبر الغشاء الهبولى. بعد ذلك يرتبط المضاد الحيوي بالوحدة الريبوزومية 30S قبل تشكيل الريبوزوم (الشكل 32-7) حيث تتدخل هناك في تجميع الجهاز الريبوزومي الوظيفي، و/أو يمكنها أن تجعل الوحدة 30S تتعطل في قراءة للشيفرة الوراثية. ويتعصب اليوليزومات، لأن الأمينوغلايكوزيدات توقف عملية تفكيك وتجميع اليوليزومات. (ملاحظة: تتساند الأمينوغلايكوزيدات مع المضادات الحيوية من البيتاكلام لأن الأخيرة تؤثر في تركيب جدار الخلية مما يعزّز انتشار الأمينوغلايكوزيدات إلى داخل الجرثوم.)

B. الطيف المضاد للجراثيم

الأمينوغلايكوزيدات فعالة في المعالجة التجريبية للأضماج التي يشك أنها ناجمة عن عصيات سلبية الغرام هوائية، بما فيها الأتوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*، ولوصول إلى تأثير إضافي أو تأزري فإنها تشارك غالباً مع ساء من الـ Vancomycin أو أي دواء فعال ضد الجراثيم اللاهوائية. إن جميع الأمينوغلايكوزيدات خاتلة للجراثيم والألية غير معروفة إذ أن الصادات الأخرى التي تؤثر على تركيب البروتين هي عمومًا مثبطة للنمو الجرثومي. (ملاحظة: الأمينوغلايكوزيدات فعالة فقط على العضويات الهوائية لأن اللاهوائية المجبرة (Strict Anaerobes) تقتصر إلى جهاز النقل المعتمد على الأوكسين.) يبين الشكل 32-8 بعض التطبيقات العلاجية لأربعة من الأمينوغلايكوزيدات شائعة الاستخدام وهي Streptomycin، Tobramycin، Gentamicin و Amikacin.

التولاربية

تقدر الإدماء بالتولاربية شائعة في فصل الصيف الألب عند الصيادين الذين يمتصون في سطح جلودهم الآفات المتعصية التولاربية الزئبقية عن حصى بالقوقى المتعصية بمعدن التولاربية إلى قرنة.

إن الحثاكتيس لعالج مرض طاعن هذا القمام القاد

أضماج المكورات المعوية Enterococci

التهبة الجراثيم طاردة متعلقة لجروح صرقات الصيادين

وتتطلب معالمتها استخدام صالين صالين للحساسين على

نشر فعال

العلاج الجرس به هو إقتناص لمر أو المتعصية

مع الفثاكتيس من بيتا كتامر ككتس

مكورات معوية القاد

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

التي تتعصية

الشكل 32.8

التطبيقات العلاجية للأمينوغلايكوزيدات.



الشكل 9.32

طرق إعطاء ومضيق الأمينوغليكوزيدات.

C. المقاومة

يمكن أن تتجسم المقاومة عن: 1) نقص قبط الدواء في حال غياب الجهاز الناقل للأمينوغليكوزيدات والمعتمد على الأوكسجين أو عند غياب قنوات البورين، وعن 2) تركيب إنزيمات المرافق للبلازميد (مثل إنزيمات أستييل ترانسفيراز وكليوتيديل ترانسفيراز وفوسفوترانسفيراز) التي تعدل وتعطل الأمينوغليكوزيدات. لكل من هذه الإنزيمات نوعيته الخاصة تجاه أمينوغليكوزيد ما، ولهذا فاقامة المتصلية ليست حتمية. أميكاسين Amikacin أقل عرضة لهذه الإنزيمات من الأمينوغليكوزيدات الأخرى.

D. الحرائك الدوائية

1. طرق الإعطاء: إن البنية متعددة الشوارد وعالية القطبية للأمينوغليكوزيدات تمنع امتصاصها بشكل كاف بعد إعطائها عن طريق الفم (الشكل 9-32)، ولذلك فإن جميع الأمينوغليكوزيدات (ما عدا Neomycin) يجب أن تعطى بالطريق الخلالي للوصول إلى مستويات مصلية كافية. (ملاحظة: إن السمية الكلوية الشديدة المرافقة لإعطاء Neomycin تمنع من استعماله حقاً، وإن استعماله العالي محصور بالتطبيق الموضعي في الأحماء الجلدية أو شوي لتئوثة الأمعاء قبل الجراحة.) يمتد التأثير القاتل للجراثيم للأمينوغليكوزيدات على التركيز والزمن، مما يعني أن زيادة تركيز الدواء يزيد معدل الإزالة، كما تملك الأمينوغليكوزيدات تأثيرات تستمر بعد إعطائها (تأثيراً متأخراً). ويسبب هذه الخصائص يمكن استخدامها بجرعة واحدة في اليوم مما يقلل من تكلفة استعمالها ومخاطرها السمية. يستثنى من ذلك استخدامها عند الحوامل، وفي أحماء الولدان والتهاب الشفاف الجرثومي حيث توصف هنا بجرعات مجزأة كل 8 ساعات. (ملاحظة: يتم وصف الجرعات وحساب مقاديرها اعتماداً على كتلة الجسم الفع بعد حذف كمية الدهون منها لأن الأمينوغليكوزيدات لا تنتشر في الدم.)

2. التوزع: تمتلك جميع الأمينوغليكوزيدات حرائك دوائية متشابهة، وتكون مستوياتها في معظم الأنسجة منخفضة، كما أن توافرها إلى معظم سائل الجسم غير ثابت. وتكون تراكيزها في السائل الدماغي الشوكي غير كافية حتى في حال كون السحايا ملتهبة. ويمكن حقن جميع الأمينوغليكوزيدات باستثناء النيوميسين في المسافة تحت العنكبوتية أو تحت اتجايف (تحت القراب) أو ضمن البطينات. إن ما يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار هو أن التراكيز العالية للأمينوغليكوزيدات تتراكم في القشر الكلوي والسف الباطن والظاهر في الأذن الداخلية الأمر الذي يساهم في سميته الكلوية والأذنية. جميع الأمينوغليكوزيدات تعبر الحاجز المشيمي ويمكن أن تتراكم في البلازما الجنينية والسائل الأمنيوسي.

3. المصير: لا يحدث استقلاب للأمينوغليكوزيدات في جسم المضيف، وتُزَر جميعها بسرعة في البول (الشكل 9-32)، وبشكل رئيسي عن طريق الرشح الكبي. وتتراكم عند المصابين بالتصور الكلوي مما يتطلب تعديل الجرعة.

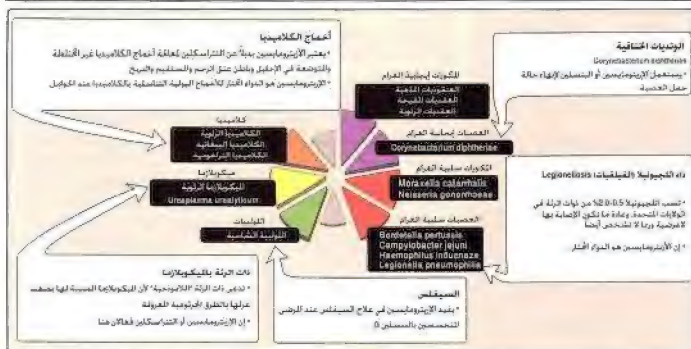
E. التأثيرات الجانبية

من الضروري مراقبة المستويات البلازمية للـ Tobramycin و Gentamicin و Amikacin لتجنب التراكيز التي تسبب سمية مرتبطة بالجرعة (الشكل 10-32). (ملاحظة: عندما تعطى الأمينوغليكوزيدات لمرتين أو ثلاث في اليوم فيجب قياس كل من المستويات الزمنية Peak Levels والمستويات الدنيا Trough Levels (حيث تعرف الأولى بأنها المستويات التي يصلها الدواء بعد 30 إلى 1 ساعة من إعطائه، أما الثانية فهي المستويات التي يمكن الحصول عليها مباشرة قبل تناول الجرعة التالية) وعندما يكون المريض معالجا بجرعة واحدة يومياً فنحتاج لمراقبة المستوى الأدنى فقط.) إن



الشكل 10.32

بعض التأثيرات الجانبية للأمينوغليكوزيدات.

12.32. $\frac{1}{\sqrt{2}}$

الاستخدامات العلاجية النوعية للمأكولات.

B. الطيف المضاد للحراثث

1. **Erythromycin**: يؤثر ضد العديد من الجراثيم التي تستجيب على البنسلين G ولذلك فهو يستخدم عند المرضى المتحسين للبنسلين (الشكل 38-12)،
2. **Clarithromycin**: يشبه بطفيف المضاد للجراثيم طيف الـ Erythromycin بالإضافة إلى فعاليته ضد المستدميات النزلية. كما أن فعاليته المضادة للجراثيم داخل الخلوية (مثل *كلاميديا*، *بيروپلازما*، *ميكوبلاسما*، و*الفيكتات* (*Legionella*) و*الموتية البوابية* أعلى من فعاليتها تجاه *Erythromycin*.
3. **Azithromycin**: بالرغم من أنه أقل فعالية من Erythromycin ضد العقديات والعنقوديات، ولكنه أكثر فعالية في الأخماج التنفسية الناجمة عن المستدميات النزلية و*Moraxella catarrhalis*. كما أنه يعتبر المعالجة المفضلة حالياً لالتهاب الإحليل *بالكلاميديا التراخومية*. وله فعالية ضد عقد التطورات الطيرية-داخل الخلوية التي تتواجد عند مرضى الإيدز ومرضى الأخماج المنتشرة.
4. **Telithromycin: له طيف شبيه بطفيف الـ Azithromycin، كما أن التعديل البنيوي ضمن النيكيتوليدات يعطى آليات المقاومة الأكثر شيوعاً (المستوسطة بالميثيلاز والمستوسطة بالأخزاح الحيوى) التي تجعل الماكروبيدات غير فعالة.**

C. المقاومة

لقد أصبحت المقاومة لـ Erythromycin مشكلة سريرية خطيرة، ضمناً أغلب دزاري الميكروبات الفطرية المعزولة في المستشفيات مقاومة له. وقد ذكرت عدة آليات للمقاومة: (1) عدم قدرة المنسجية على التقاط المضاد الحيوي أو وجود مضخة تفضعه خارج الخلية؛ (2) التباين بين تنصص كيمي الدواء في الخلية الجذرية؛ (3) تنصص DNA تحت الوحدة 50S إلى المضاد الحيوي والتأخر من إضافة جزيء ميتيل إلى الأدينين في RNA الريبوسومي الجروثومي 23S و 23S؛ وجود إنزيم Erythromycin esterase المرافق لللازيميد. يملك كل من Clarithromycin و Azithromycin مقاومة متصالبة مع Erythromycin ولكن يمكن أن يكون Thethylromycin فعالاً ضد الضمبات المقاومة لتماكيolidات.



13.32. الشكاوى

الاستخدامات العلاجية الرئيسية
للماكروليدات

D. الحرائك الدوائية

نوع الدواء	نوع الدواء	نوع الدواء	نوع الدواء	نوع الدواء
أزيتروميسين	كلاريثروميسين	تيليثروميسين	إريثروميسين	إريثروميسين
2	25	25	12	12
3	3	3	3	3
12	12	12	12	12

الشكل 14.32

بعض خصائص الماكروبيدات.

1. **طريق الإعطاء:** إن أساس الـ Erythromycin يتخرب بحموضة المعدة، ولذلك يمكن أن يعطى بشكل حبوب مغلفة أو أشكال مؤسّرة ويمتص بشكل كاف بعد إعطائه عن طريق الفم (الشكل 13-32). أما Azithromycin و Clarithromycin و Telithromycin فهي مركبات ثابتة في حموضة المعدة وتمتص بسهولة. يقيع الطعام امتصاص Erythromycin و Azithromycin ولكنه يمكن أن يزداد امتصاص Clarithromycin. يمكن إعطاء Azithromycin بالحقن الوريدي، أما إعطاء الوريدي لـ Erythromycin فيترافق مع حدوث التهاب الوريد الخثري بكثرة.

2. **التوزع:** يتوزع Erythromycin بشكل جيد في كل سوائل الجسم ما عدا السائل الدماغي الشوكي، وهو أحد المضادات القليلة التي تنتشر إلى السائل البروستاتي، وله خاصية فريدة بالتراكم في البالعات، تتركز المضادات الحيوية الأربعة في الكبد، ويسمى لها الالتهاب بالنقود بشكل كبير إلى النسيج، المستويات الفعالة لـ Azithromycin منخفضة، وهو يتركز في العتلات والبالعات والخلايا المصورة للليف، كما يملك العمر النصفى الأطول وحجم التوزع الأكبر بين المضادات الحيوية الأربعة (الشكل 14-32).

3. **المصير:** يستقلب Erythromycin و Telithromycin على نطاق واسع في الجسم، ومعمروف أنهما يتحللان أكسدة عدد من الأدوية وذلك من خلال تداخلهما مع جملة السائتوكروم P450 (ص 14). وقد ذكر حدوث تداخل بين استقلاب أدوية مثل Theophylline و Carbamazepine وبين Clarithromycin (الشكل 16-32). كما يتم أكسدة Clarithromycin إلى مشتق 14-هيدروكسي يحافظ على فعاليته.

4. **الإطراح:** يتركز Erythromycin و Azithromycin ثم يطرحان بشكل فعال عن طريق الصفراء (الشكل 13-32)، ثم يحدث عود امتصاص جزئي عبر الدوران المعوي الكبدي، وتطرح المستقلبات غير الفعالة في البول. في المقابل، يتم التخلص من Clarithromycin مع مستقلباته عن طريق الكلية والكبد، ولذلك يجب ضبط جرعته عند المصابين بالتصور الكفوي.

E. التأثيرات الجانبية

1. **ضائقة شرسوفية:** يعد التأثير الجانبي شائماً ويمكن أن يؤدي إلى ضعف مطابقة المريض للعلاج بـ Erythromycin. أما Azithromycin و Clarithromycin فيبدوان أكثر تحملاً، ولكن تبقى المشاكل الهضمية هي أكثر التأثيرات الجانبية لهما شيوعاً (الشكل 15-32).

2. **اليرقان الكودي:** يحدث هذا التأثير بشكل خاص مع الشكل المُستَلَد estolated لـ Erythromycin، ويحتفل أنه ناجم عن تفاعل فرط حساسية تجاهه (ملح Laury إيستر بروبيونيل الـ Erythromycin). كما قد ذكرت حالات مشابهة للأشكال الأخرى من هذا المضاد الحيوي.

3. **السمية الأذنية:** قد يحدث سمع عابر باستعمال الـ Erythromycin خصوصاً بالجرعات العالية.

4. **موانع الاستطباب:** يجب توخي الحذر عند استخدام Erythromycin أو Azithromycin أو Telithromycin - إذا كان لا يد منها - عند المرضى المصابين باضطراب في الوظيفة الكبدية، لأن هذه الأدوية تتراكم في الكبد. الصالات الحادثة مؤخراً من السمية الكبدية الشديدة بـ Telithromycin قد أكدت وجوب



اضطرابات هضمية



يرقان



سمية أذنية

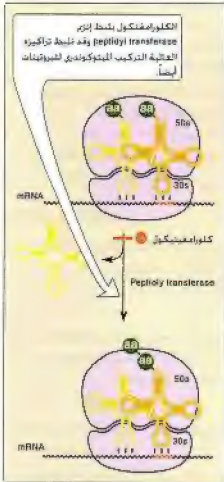
الشكل 15.32

بعض التأثيرات الضائرة للماكروبيدات.



الشكل 16.32

تثبيط جملة الميتوكوندريوم P450 من قبل الأيزوفرومايسين والكلاريندرومايسين والتيليثرومايسين.



الشكل 17.32

آلية تأثير الكلورامفينيكول.

الحذر: عند استعمال هذا الدواء - يمكن لـ Telithromycin أن يُمكّل فاصلة QTc عند بعض المرضى، ولذلك يجب تجنبه عند المرضى الذين لديهم تطاول ولادي في فاصلة QTc وعند المرضى الذين لديهم عوامل مؤهبة لالانظمةيات. وبالمثل، يجب الحذر عند استخدام Telithromycin عند المسايين بأذية كلوية. كما يمنع إعطاء Telithromycin عند مرضى الوهن العضلي الوخيم.

5. التداخلات الدوائية: يثبط كل من Telithromycin و Clarithromycin و Erythromycin الاستقلاب الكبدي لعدد من الأدوية (الشكل 18-32) - مما يؤدي إلى تراكمات سمية لها. وقد يحدث تدخل مع Digoxin عند بعض المرضى، وفي هذه الحالة فإن المضادات الحيوية تتخلص من الفلورا المعوية التي تقوم في الأحوال العادية بتعطيل اند Digoxin مما يؤدي إلى زيادة عود امتصاصه عبر الدوران المعوي الكبدي. وتم تذكر حوادث تدخل دوائي لـ Azithromycin.

VI. الكلورامفينيكول

إن الـ Chloramphenicol فعال ضد مجموعة واسعة من إيجابية وسلبية الغرام، ولكن بسبب سميته فإن استخدامه محصور في الأخماج المحددة للحياة عند عدم توافر البديل.

A. آلية التأثير

يرتبط الدواء إلى تحت الوحدة الريبوزومية 60S ويثبط تركيب البروتين في مرحلة تعامل Peptidyl Transferase (الشكل 17-32)، وبسبب تشابه زيبوزومات الأجسام الميتوكوندرية بين الثدييات والجرثيم فإن تركيب البروتين في هذه المنسجطات يمكن أن يثبط بمستويات دورانية عالية من Chloramphenicol مما يؤدي إلى سمية نقي العظم.

B. الطيف المضاد للمكروبات

Chloramphenicol مضاد حيوي واسع الطيف، وفعال ليس فقط ضد الجرثيم بل نحو المكروبات الدقيقة الأخرى أيضاً مثل الريبكتيسيات، كما أن له فعالية ممتازة ضد اللاهوائيات، ولكنه لا يؤثر على الزوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* ولا على الكلاميديا. وهو إما قاتل للجرثيم أو (وهذا هو الأكثر شيوعاً) مثبط لنموها، ويعتمد ذلك على المنسجطة.

C. المقاومة

تُمنح المقاومة بوجود عامل المقاومة (n) الذي يرمز لإنتيم Acetyl CoA Transferase والذي يثبط بدوره Chloramphenicol. وهناك آلية أخرى للمقاومة تترافق بعدم قدرة الـ Chloramphenicol على النضوب إلى المنسجطة، وهذا التبدل في النضوبية يمكن أن يكون أساس المقاومة الدوائية المتعددة.

D. الجرثيم الدوائية

يمكن إعطاء Chloramphenicol وريدياً أو فمويّاً (الشكل 18-32)، ويمتص بشكل كامل عبر الحثريق الفموي بسبب طبيعته المحبة للدهن، ويتوزع بشكل واسع في الجسم، ويدخل بسهولة إلى المسائل الدماغية الشوكي الطليعي. يثبط هذا الدواء الأوكسيداز الكبدي متعدد الوظيفة، ويعتمد إطراره على تحوله الكبدي إلى غلوكورونيد الذي يُفرز بعدد من طريق الأنابيب الكلوية. علماً بأن 10% فقط من الدواء الأمبل يطرح عن طريق الرشع الكبدي. كما يُفرز الدواء في حليب الثدي.



الشكل 18.32

طرق إعطاء ومضيق الكلورامفينيكول.



الشكل 19.32

تنشيط جملعة الميتوكوندروم P450 من قبل الكلورامفينيكول.



الشكل 20.32

طرق إعطاء ومضيق الكليندا ميسين.

E. التأثيرات الجانبية

إن الاستعمال السريع لـ Chloramphenicol محصور في الأحمال المهددة للحياة بسبب التأثيرات الضائرة الخطيرة المرافقة لاستعماله. وبالإضافة للانزعاج الهضمي، فقد يحدث نمو زائد للبكتيريا البنية على الأغشية المخاطية.

١. فقر الدم: يحدث فقر الدم الانحلالي عند المرضى ذوي المستويات المنخفضة من إنزيم G6PD. ويمكن أن تحدث أنماط أخرى من فقر الدم كتأثير جانبي لـ Chloramphenicol: فقر دم عكوس وهو علي ما يبدو معتمد على الجرعة ويحدث بشكل متزامن مع المعالجة، وفقر دم لامصع وهو عبارة عن تحسس ذاتي معيت عادة بالرغم من أنه نادر. [ملاحظة: إن فقر الدم اللامصع غير معتمد على الجرعة ويمكن أن يحدث بعد إيقاف المعالجة.]

2. متلازمة الطفل الرمادي: تحدث هذه المتلازمة عند حديثي الولادة (الولدان) عند عدم ضبط نظام جرعات الـ Chloramphenicol بشكل جيد، فحديثو الولادة لديهم قدرة ضعيفة لربط هذا الدواء مع الفلوكورونيد، كما أن الوظيفية الكلوية لديهم غير متطورة بشكل جيد، ولذلك يكون التخلص من الدواء ضعيفاً فيتراكم ويصل لمستويات تتداخل في وظيفة ريبوزومات الجسيمات الميتوكوندرية، مما يؤدي إلى سوء الإطعام وتثبيط التنفس ويهبط دوراني و زرق (ومن هنا جاء اسم الطفل الرمادي) ومن ثم الموت. وقد تظهر هذه السمية أيضاً لدى الكبار الذين تناولوا جرعات عالية جداً.

3. التداخلات الدوائية: إن Chloramphenicol قادر على تثبيط وظيفة الأكسدة الكبدية المتخلطة وبالتالي يمكن أن يؤدي إلى حصار في استقلاب بعض الأدوية مثل Chloroprenide و Tolbutamide و Phenytoin و Warfarin (الشكل 19-32) وبذلك يزيد من مستويات هذه الأدوية ويؤدي تأثيرها.

٧١١. كليندا ميسين

يؤثر Clindamycin بطريقة مشابهة لتأثير Erythromycin، ويستخدم بشكل أساسي لعلاج الأحمال الناتجة عن الجراثيم اللاهوائية مثل العنصريات الهشة Bacteroides Fragilis التي تسبب عادة أحمالاً بطنية مراقبة للرضع، كما أنه فعال أيضاً ضد الميكروبات إيجابية الغرام (غير الميكروبات المعوية). إن آليات المقاومة هي نفسها لـ Erythromycin وذكرت حالات من المقاومة المتصلية. [ملاحظة: الميكروبات الصعبة Clostridium Difficile مقاومة دائماً لـ Clindamycin]. يمتص هذا الدواء جيداً بالطريق الفموي، ويتوزع بشكل جيد في كل سوائل الجسم ما عدا السائل الدماغي الشوكي، ولا يتم الوصول إلى مستويات كافية منه في الدماغ حتى ولو كانت الحاجز الدموي، بينما يحدث النفوذ إلى العظم حتى في غياب الالتهاب، يخضع الدواء لأكسدة استقلابية شاملة حيث يتحول إلى مستقبلات غير فعالة، ويخرج عن طريق الصفراء أو البول بالرشح الكبي، ولكن لا يمكن الوصول إلى مستويات علاجية من الدواء الأصلي في البول (الشكل 20-32). ذكر حدوث تراكم دوائي عند المرضى المصابين باضطرابات شديدة في الوظيفة الكلوية أو القصور الكبدية، وبالإضافة إلى الطلع الجلدي فإن التأثيرات الجانبية الأكثر خطورة هو التهاب الكولون النعشاني الكاذب المبيت، وتقاوم عن شرط نمو المطثيات الصعبة التي تفرز ذيفانات منخرة، إلا أن إعطاء Metronidazole أو Vancomycin عن طريق الفم فعال عادة في السيطرة على هذه المشكلة الخطيرة. [ملاحظة: يجب أن لا يستخدم Vancomycin إلا في الحالات التي لا تستجيب لـ Metronidazole]. كما ذكرت أيضاً اضطرابات في الوظيفة الكبدية في سياق استخدام Clindamycin.

VIII. كوينوبريستين و دالفوبريستين



الشكل 21.32

طرق إعطاء ومضبر
Quinupristin/Dalfopristin.



الشكل 22.32

تثبيط جزمة السايبتوكروم P450 من قبل
الكينوبريستين/دالفوبريستين.

إن Quinupristin / Dalfopristin هو مزيج من مادتي Streptogramins بنسبة 30 إلى 70 على الترتيب، وهما مشتقان من الفطور الفقدية Streptomyces ومعدلان كيميائيا بعد ذلك، ويستخدمان في علاج الأخمج بـ Enterococcus faecium المقاومة Vancomycin (اختصارا VRE).

A. آلية الفعل

يرتبط كل مكون لهذا الدواء المركب بمكان منفصل على تحت الوحدة 50S للريبوزوم الجرثومي مما يشكل معقدا ثلاثيا ثابتا، ومن ثم يعمل هذا المكون بشكل تآزري فيوقفان تركيب البروتين. وهما قاتلان للجرثوم وبمكان تأثيرا طويلا متأخرا لإعطائهما.

B. المقاومة

تساهم العمليات الإنزيمية بشكل شائع في المقاومة لهذه الأدوية. فمثلا يقوم إنزيم ريبوزومي بإضافة مثيل إلى الموقع 23S من RNA الريبوزومي فيدخل بذلك مع ارتباط Quinupristin، وفي بعض الحالات يمكن للتأثير الإنزيمي المعدل أن يغير فعل المضاد الحيوي من قاتل للجرثوم إلى مثبط للنمو. أما Dalfopristin فيمكن تثبيط عمله بإنزيم Acetyl Transferase المرافق للبلاسميد. وربما يمكن لمضخة الإخراج القاتل أن تقلص كمية المضاد الحيوي في الجراثيم.

C. الحثيف المضاد للجراثيم

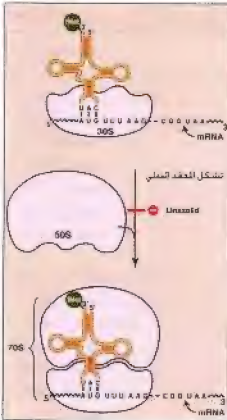
إن المضاد الحيوي لهذا الدواء المركب فعال بالدرجة الأولى ضد الميكروبات إيجابية الغرام بما فيها تلك المقاومة للمضادات الأخرى (كالمضاد Methicillin). وإن استعماله الرئيسي هو في معالجة الأخمج الناتجة عن Enterococcus faecium بما فيها ذراري VRE. [ملاحظة: إن تأثير هذا الدواء في الحالة الأخيرة موقوف للنمو أكثر من كونه قاتلا]. إن هذا الدواء غير مؤثر على Enterococcus faecalis.

D. الجراثيم الدوائية

يعمل Quinupristin/Dalfopristin حثفاً بالوريد مع محلول دكستروز 5% (لأن الدواء غير متوافق مع المحاليل المالحة)، ويدخل إلى الخلايا متعددة النوى وربما تكون هذه الميزة مهمة نظراً لكون VRE جراثيم داخل خلوية، وتكون مستوياته في السائل الدماغي الشوكي منخفضة. يخضع مكون المضاد الحيوي للاستقلاب، وتكون نواتج الاستقلاب أقل فعالية من المركب الأصلي في حالة Quinupristin ومساوية له في حالة Dalfopristin. كما تتم تصفية معظم كمية المستقلبات والدواء الأصلي عبر الكبد ثم يتم التخلص منها بواسطة الصفراء إلى البراز (الشكل 21-32) بينما يطرح بعضها في البول بشكل ثانوي.

E. التأثيرات الجانبية

1. التحريش الوريدي: يحدث بشكل شائع عندما يعطى Quinupristin/Dalfopristin في وريد محيطي، بينما يقل حدوثه في الوريد المركزي.
2. الألم المصلي والألم العضلي: ذكرت مثل هذه الحالات عند إعطاء جرعات عالية من الدواء.
3. ارتفاع بيلروبين الدم: لوحظ ارتفاع بيلروبين الدم الكلي عند 25% من المرضى بالدواء نتيجة لتنافس معه في الإطراح على مستوى الصفراء.



الشكل 23.32
آلية فعل Linezolid.



الشكل 24.32
الطيف الجرثومي لـ Linezolid.

4. التداخلات الدوائية: نظراً لقدرة Quinupristin/Dalfopristin على تثبيط السايكلوكروم P450 نموذج (CYP3A4) فإن إعطاءه المتزامن مع الأدوية التي تستقلب بهذا السبيل قد يقود إلى تأثيرات سمية (الشكل 22-32). ويبدو أن آلية تداخله مع Digoxin قريبة من تلك التي تحدث بين Erythromycin و Digoxin.

IX. اللينيزوليد

أدخل Linezolid حديثاً كدواء لمكافحة الميكروبات إيجابية الغرام كالعنقوديات المذبية المقاومة لـ Vancomycin و Methicillin، وكذلك *Enterococcus faecium* و *Enterococcus faecalis* المقاومة لـ Vancomycin، والعقديات المقاومة للينيسلين. هذا المضاد الحيوي هو مركب صناعي لـ Oxazolidinone.

A. آلية الفعل

يُثبِت المضاد الحيوي تركيب البروتين الجرثومي بتثبيط تشكيل معقد البدء 70S حيث أنه يرتبط بتحت الوحدة 50S بالقرب من الجهة التي ترتبط فيها مع تحت الوحدة 30S.

B. المقاومة

إن ضعف ارتباط المضاد الحيوي بالهدف يمنح الميكروب القدرة على مقاومته، إلا أن المقاومة المتصالبة مع الصادات الأخرى غير موجودة هنا.

C. الطيف الجرثومي

يغطي تأثير Linezolid بالدرجة الأولى الميكروبات إيجابية الغرام كالعنقوديات والعقديات والمكورات المعوية وأنواع التوتديات و *Listeria monocytogenes* (الشكل 24-32)؛ وهو أيضاً ذو فعالية معتدلة تجاه المتفطرة السلية ولكن استخدامه السريري الرئيسي موجه ضد العضويات المقاومة والمذكورة أعلاه. وكثيره من الصادات التي تتدخل على مستوى تركيب البروتين يعتبر Linezolid مثبطاً لنمو الجراثيم، ولكنه قاتل للعنقوديات و *Colistidium perfringens*.

D. الحرائك الدوائية

يتمص بشكل كامل عند إعطائه فمياً، ويمكن أيضاً إعطاؤه وريدياً، ويتوزع بشكل واسع في الجسم، إذ يبلغ حجم توزيعه 50-40 لتراً، لقد تم عزل مستعمرات ناتجة من أكسدة هذا المضاد الحيوي، ولأحدهما فعل مضاد للجراثيم، ولا تتدخل إنزيمات السايكلوكروم P450 في استقلابهما. يشرح Linezolid بالطريق الكلوي وغير الكلوي. أما المستقلبات فتطرح كليا.

E. التأثيرات الجانبية

Linezolid دواء جيد التحمل، مع أنه ذكرت حالات من الاضطراب الهضمي والقيء والإسهال والصداع والاندفاعات الجلدية، كما وجد أن نقص صفيحات الدم حدث لدى 2% من الحالات التي عولجت لمدة تزيد عن أسبوعين. وبالرغم من عدم ورود تقارير عن كون Linezolid يثبط فعالية Monoamine oxidase، يُنصح المرضى بعدم الإكثار من تناول أغذية تحوي كميات كبيرة من الـ Tyramine، إن المركبات الأولى من Oxazolidinones كانت تُثبِت نشاط Monoamine oxidase بشكل عكوس. كما لوحظت زيادة التأثير الراجع لضغط الدم لـ Pseudoephedrine.

إسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.32 مريض مصاب بطلق ناري في بطنه سبب خروج محتوى الأمعاء. أحضر إلى قسم الإسعاف. أي من المضادات التالية ستختاره لعلاج الخمج بالعصائيات الهشة *Bacteroides fragilis*:

- A. Aztreonam
- B. Clindamycin
- C. Gentamicin
- D. Azithromycin
- E. Doxycycline

الجواب الصحيح هو B إن العضويات الهشة عضويات الاحوائيات والعضاد البوسيد الذي يؤثر عليها من بين المجموعة المذكورة هو Clindamycin

2.32 امرأة حامل أدخلت إلى المشفى ووضعت لها قنطرة قولي، ثم تطور لديها خمج بولي ناتج عن *Pseudomonas aeruginosa* فوعلت بـ Gentamicin. ما هي التأثيرات الضائرة المهددة للحنين بسبب هذه المعالجة؟

- A. تشوه هيكلية
- B. فقد السمع
- C. تأثير ماسع
- D. غمي
- E. تأخر عقلي

الجواب الصحيح هو B يمكن لـ Gentamicin أن يغير الحامض للشبهى وبسبب فقد السمع عند الولادة الذين عولجت أمهاتهم به.

3.32 الأطفال الأصغر من 8 سنوات يجب أن لا يعالجوا بالنتراسايكلينات لأنها:

- A. تسبب أذية الأوتار.
- B. لا تصل إلى السائل الدماغي الشوكي.
- C. ليست قائمة للجراثيم.
- D. تترسب في النسيج الأخذة بالتكلس.
- E. قد تسبب فقر دم لامصنع.

الجواب الصحيح هو D صحيح أن النتراسايكلينات ليست قائمة للحرائيم ولكن السبب الذي يجعلها متعاد استقلاب عند هذه الفئة العمرية هو أنها توضع في النسيج الأخذة بالتكلس كالعظام والاسنان فتوقف النمو. إن Ciprofloxacin قد يؤثر على تشكيل الغضاريف ويؤدي إلى أذية وترية وهو متعاد استقلاب أيضاً عند الأطفال يمكن للنتراسايكلينات أن تصل إلى السائل الدماغي الشوكي ولكنها لا تسبب فقر دم لامصنع - الذي يحدث في سياق المعالجة بـ Chloramphenicol.

4.32 امرأة عمرها 46 سنة مقبولة في وحدة العناية المشددة لعلاج تجرثم دم ناتج عن ذراري *Enterococcus faecium* المقاومة لـ Vancomycin، وتريد أنت أن تقلص من حدوث التداخلات الدوائية عندها نظراً لكونها تتلقى 5 أدوية أخرى. أي من المضادات التالية تختار؟

- A. Azithromycin
- B. Clindamycin
- C. Doxycycline
- D. Linezolid
- E. Dalopristin/Quinupristin

الجواب الصحيح هو D: فالمضادات الثلاث الأولى لا يملك تأثيراً هاماً على هذه المجموعة. بينما يؤثر عليها كل من D و E ولكن للحاد E تأثير ملبط قوي للتعبير الإنزيمي CYP3A4 أما Linezolid فلا يملك P450. ولذلك فليس له تداخلات دوائية مع الأدوية الأخرى.

الكوينولونات، مضادات حمض الفوليك، ومطهرات السبيل البولي

أ. الكوينولونات المفلورة Fluoroquinolones

بعد ظهور أول الكوينولونات المفلورة، Norfloxacin، تم بسرعة إدخال عناصر جديدة من هذه الزمرة مثل Ciprofloxacin والذي كانت له تطبيقات علاجية متعددة. أما الكوينولونات المفلورة الحديثة فلها مزايا كثيرة كالتأثير القوي، والطفيف الجرثومي الأوسع، وقوة فعل أقوى في الزجاج ضد المكروبات المقاومة، كما أنها تعد في بعض الحالات خياراً أكثر أماناً من الكوينولونات الأقدم ومن بعض المضادات الأخرى. وبالمقارنة مع Ciprofloxacin تعد المركبات الحديثة أقوى تأثيراً على المكروبات إيجابية الغرام، مع احتفاظها بفعالية جيدة ضد المكروبات سلبية الغرام. ويبدو أن عدد الأدوية في هذه الزمرة من المضادات سيزداد نظراً لانتشار طيفها الجرثومي، وحرارتها الدوائية المنخفضة، وقلة تأثيراتها الجانبية نسبياً، إلا أن زيادة استعمالها قد أدت للأسف إلى ظهور سلالات مقاومة لها الأمر الذي قد حد من فوائدها السريرية. الشكل 1-33 يشرح الفلوروكوينولونات والمضادات الأخرى المناقشة في هذا الفصل.

أ. آلية التأثير

تدخل الكوينولونات المفلورة إلى الخلية بالانتشار المتفعل عبر قنوات البروتين الملية بالماء في الغشاء الخارجي (البورين)، وفي داخل الخلية تقوم بنسج DNA وذلك بالتدخل في عمل إنزيمات DNA gyrase و (Topoisomerase II) و Topoisomerase IV خلال مرحلة النمو والتكاثر الجرثومي. [ملاحظة: إنزيمات Topoisomerase تقوم بتغيير شكل أو توضيح DNA بعدة آليات منها التثقيب Nicking، العيوز Pass-through، إعادة الوصل Resealing، ولكنها لا تغير التسلسل الأصلي لـ DNA (الشكل 2-33)]. ويؤدي ارتباط الكوينولون بكل من الإنزيم وال DNA إلى تشكيل معقد ثلاثي يثبط مرحلة إعادة الوصل Resealing مما يسبب موت الخلية الجرثومية نتيجة تنقطع وانقسام ال DNA. وبما أن ال DNA gyrase هو هدف جرثومي نوعي فالمقاومة المتصالية بينه وبين المضادات الأخرى الأكثر استخداماً أمر نادر، ولكنها تزداد في حالة المكروبات المقاومة لعدة أدوية. أما المكون الثاني الذي تستهدفه الكوينولونات المفلورة فهو إنزيم Topoisomerase IV الذي تستخدمه الخلية الجرثومية لانقسامها، إذ أنه يعمل على فصل ال DNA المستنسخ حديثاً، هذا ويكون تثبيط DNA gyrase أكثر أهمية من تثبيط Topoisomerase IV في المكروبات سلبية الغرام (مثل Escherichia coli)، بينما العكس هو الصحيح في إيجابية الغرام (كالعقديات).

الكوينولونات ومضادات الفولات ومطهرات السبيل البولي

الكوينولونات المفلورة

جيل أول
Nalidixic acid
جيل ثان
Ciprofloxacin
Norfloxacin
Ofloxacin
جيل ثالث
Levofloxacin
جيل رابع
Moxifloxacin

مضادات اصطناع الفولات

Mafenide
Silver sulfadiazine
Succinylsulfathiazole
Sulfacetamide
Sulfadiazine
Sulfamethoxazole
Sulfasalazine
Sulfisoxazole

الشكل 1.33

ملخص للأدوية الموصوفة في هذا الفصل
اتمتع الشكل في الصفحة التالية.

B. الطيف المضاد للجراثيم



الشكل 1.33 (تكملة)

ملخص للأدوية المشروحة في هذا الفصل.

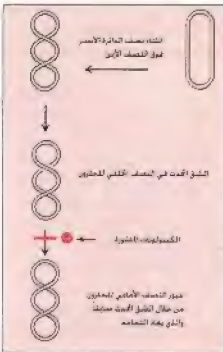
إن جميع الكينولونات المفلورة هي قاتلة للجراثيم ويبدو أن تأثيرها القاتل معتمد على التركيز (مثل الأمينوغليكوزيدات). يزداد هذا التأثير وضوحاً عندما تصل تركيزها المصلية إلى 80 ضعفاً من التركيز الأصغري المبط، وهي عموماً تؤثر على المكروبات سلبية الغرام مثل الـ *Enterobacteriaceae* وأنواع الزوائف والمستدمية النزلية والـ *Moraxella Catarrhalis* والـ *Legionellaceae* والكلاميديا والمتفطرات (ما دماً ممقد المتطيرة الطبيعية داخل الخلوية). كما أنها فعالة في علاج السيلان البني ولكنها ليست فعالة في الإفرنجي. المركبات الحديثة منها (مثل Moxifloxacin و Levofloxacin) لها فعالية جيدة أيضاً ضد بعض المكروبات إيجابية الغرام كالمكورات الرئوية. أما Moxifloxacin فيؤثر على الكثير من اللاهوائيات. إذا ما استعملت الكينولونات المفلورة قبل المداخلة الجراحية عبر الإحليل فإنها تقلل من حدوث إنتانات السبيل البولي بعد الجراحة. لقد أصبح من الشائع عملياً تصنيف الكينولونات المفلورة إلى أجيال اعتماداً على الهدف الجراثيمي الذي تؤثر فيه (الشكل 33-3). يعتبر الكوفلوكون غير المفلور (حمض Nalidixic) كينولوناً من الجيل الأول، بطيف ضيق يقتصر على بعض المكروبات المتحصنة المنصورة في السبيل البولي. ويصنف كل من Ciprofloxacin و Norfloxacin ضمن الجيل الثاني بسبب تأثيرها على الإنتانات الجهازية بالتهابات سلبية الغرام والجراثيم اللانموجية. كما أن لهذه الأدوية قدرة على النفوذ إلى داخل الخلايا، وبالتالي لها القدرة على معالجة أخماج الجراثيم التي تمضي بعض أو كل حياتها ضمن خلايا المضيف (كالكلاميديا، والمتفطرات Mycoplasma والفيتيليات Legionella). فيما يصنف Levofloxacin جيلاً ثالثاً بسبب زيادة نشاطه ضد إيجابيات الغرام. أخيراً، يصنف Moxifloxacin كجيل رابع يؤثر على العديد من اللاهوائيات وإيجابيات الغرام.

C. أمثلة عن الكينولونات المفلورة المستعملة سريريا

1. **Ciprofloxacin**: إنه أكثر الكينولونات المفلورة استعمالاً في الولايات المتحدة (الشكل 33-4)، وتؤثر مستوياته المصلية على العديد من الأخماج الجهازية، باستثناء الأخماج الخطيرة الناجمة عن العنقوديات المذهبية المقاومة Methicillin (MRSA) والمكورات المعوية والمكورات الرئوية. وهو أيضاً مفيد بشكل خاص في علاج الإنتانات اثنتان عن الكثير من *Enterobacteriaceae* وغيرها من العصيات سلبية الغرام، مثل إسهال المسافرين الناجم عن الإشريكية القولونية (*E. coli*). كما أنه الدواء المختار لمعالجة داء الجصرة والوقاية منه. وأنه أشد الكينولونات المفلورة تأثيراً على الزوائف اثنجارية ولذلك فهو يستعمل في علاج إنتانات الزوائف الحادة في سياق الداء الكيسي اللبني. وأخيراً يعد Ciprofloxacin بديلاً عن أدوية أخرى أكثر سمية كالأمينوغليكوزيدات. وقد يتأثر مع مركبات الـ لاكتام، وله فائدة في علاج حالات التدرن المعقدة.

2. **Norfloxacin**: يفيد في علاج إنتانات السبيل البولي (UTI) والتهابات البروستات المختلطة وغير المختلطة والناجمة عن المكروبات سلبية الغرام (بما فيها الزوائف اثنجارية) وإيجابيات الغرام. ولكنه لا يؤثر على الأخماج الجهازية.

3. **Levofloxacin**: هو مماكب لـ Ofloxacin وقد حل محله في الكثير من الاستعمالات السريرية، ويستعمل بالدرجة الأولى لمعالجة التهاب البروستات و *E. coli* والأمراض المنقولة بالجثس عند الإفرنجي. وقد يكون بديلاً عن غيره في حالات السيلان البني. وبسبب طيفه فعاليته الواسع فإنه يستخدم في علاج عدد من الأخماج منها:



الشكل 2.33

عمل إنزيم الـ DNA Topoisomerase type II



الشكل 5.33

طرق إعطاء ومضيق الكينولونات المفلورة.

4. **Moxifloxacin**: لا تتركز فعاليتها ضد المكروبات إيجابية القرام (كالمكورات الرئوية) بل إن له تأثيراً ممتازاً ضد الكثير من اللاهوائيات، ولكن فعاليتها ضعيفة جداً ضد الزوائف الزنجارية.

D. المقاومة

عندما استخدمت الكينولونات المفلورة للمرة الأولى ساد جوم من التفاؤل بأنه لن تظهر مقاومة لها، وبالرغم من عدم وجود معلومات حول مقاومة متواسطة بالبلازميد فقد برزت العديد من المكروبات المقاومة على أساس طفرات صغيرة ومنها MRSA والزوائف والعنقوديات سلبية الـ *Coagulase* والمكورات المعوية. المقاومة المتصالبة موجودة بين مركبات الكينولونات، أما الآليات المسؤولة عن ظهور المقاومة فهي:

1. **تبدل الهدف**: يترافق حدوث الطفرات بأنزيم *DNA Gyrase* الجرثومي مع نقص ألفته للكينولونات المفلورة، كما يخضع *Topoisomerase IV* للطفرات أيضاً، وتحدث المقاومة عادة بسبب الطفرات التي تصيب كلا الإنزيمين.

2. **نقص تراكم الدواء**: يعزى نقص تركيز الدواء داخل الخلية الجرثومية إلى اليتين، في الآلية الأولى ينقص عدد بروتينات البورين في الغشاء الخارجي للخلية المقاومة مسبباً بذلك ضعف وصول كمية المضاد الحيوي إلى *Topoisomerase* داخل الخلية، فيما يقترح وجود آلية ثانية في غشاء الخلية معتمدة على الطاقة تقوم بإخراج المضاد الحيوي.

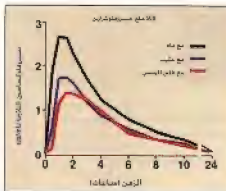
E. الحرائك الدوائية

1. **الامتصاص**: يتم امتصاص 70-95% فقط من الجرعة الفموية لـ *Norfloxacin* بينما تمتص الكينولونات الأخرى بنسبة 85-95% عند إعطائها فمويًا (الشكل 5-33). ويتوافر لكل من *Ciprofloxacin* و *Levofloxacin* و *Ofloxacin* أشكال صيدلانية معدة للحقن الوريدي، إن تناول الكينولونات المفلورة مع *Sucralfate* ومضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم أو المغنيزيوم أو مع المواد الغذائية الحاوية على الزنك أو الحديد يؤثر على امتصاصها، كما تبين أن الكالسيوم وغيره من الشوارد الإيجابية ثنائية التكافؤ يمكن أن تؤثر أيضاً على امتصاصها (الشكل 6-33)، ويمكن إعطاء الفلوروكوينولونات ذات العمر النصف الطويل (مثل *Levofloxacin* و *Moxifloxacin*) بجرعة وحيدة يومية.

2. **المصير**: يتراوح الارتباط مع بروتينات البلازما بين 45-10%. (ملاحظة: إن المستويات البلازمية لـ *Norfloxacin* الحر غير كافية لمعالجة الأحمال الجهازية). تتوزع جميع الكينولونات المفلورة بشكل جيد في جميع أنسجة وسوائل الجسم، وتكون مستوياتها عالية في العظام والبول والكلية والنسج البروستاتي (لكن ليس في مفرزات البروستات)، وتتفق مستوياتها الرئوية بمستوياتها المصلية. كما أن نفوذها إلى السائل الدماغي الشوكي ضعيف باستثناء *Ofloxacin* الذي يمكن أن يصل مستواه إلى 90% من مستواه المصلي. تتراكم هذه الأدوية في البالعات وكثيرات النوى لذلك فهي فعالة تجاه المكروبات داخل الخلية مثل الفليقيات *Legionella* وتطرح بالمطريق الكلوي.

F. التأثيرات الضائرة

الكينولونات المفلورة ممتازة التحمل عموماً، ولكن ذكرت لها بعض التأثيرات السمية المماثلة لتلك المرافقة لـ *Nalidixic acid* (الشكل 7-33).



الشكل 6.33

تأثير الكالسيوم الغذائي على امتصاص السيفروفلوكساسين.



1. التأثيرات الهضمية: أكثرها شيوعاً الغثيان، الإقياء، والإسهال. وتُشاهد عند 3-6% من المرضى.

2. التأثيرات العصبية المركزية: أهمها الصداع والدوام وخفة الرأس، ولذلك فإن المرضى المصابين باضطرابات عصبية مركزية مثل الصرع يجب معالجتهم بحذر بهذه الأدوية. [يتدخل Ciprolloxacin في استقلاب Theophylline وقد يحرض نوباً صرعية.]

3. السمية الضيائية: ينصح المرضى بتجنب التعرض المفرط لأشعة الشمس وباستخدام الواقيات الضيائية، وحتى الواقيات قد لا تحمي بشكل كامل، ولذلك يجب إيقاف الدواء عند ظهور أول علامة للتحسس الضيائي.

4. اضطرابات النسيج الضام: ينبغي تجنب إعطاء الكوينولونات المفلورة للحوامل والمرضعات والأطفال دون 18 سنة من العمر. فقد أبدت هذه الأدوية تأثيراً مغريباً للعضلات والمفاصل (اعتلالاً مفصلياً) لدى تجربته على صغار الحيوانات في المختبر. (ملاحظة: الأطفال المصابون بإثداء الكيسي الليفي والمعالجون بـ Ciprolloxacin يعانون من مشاكل متعددة، ولهذا فينبغي مراقبتهم بعناية.) أما عند الكبار فقلما تسبب هذه الأدوية تمزقات وترتية.

6. موانع الاستطباب: قد يؤدي Moxifloxacin إلى تداخل المسافة QT. ولهذا يمنع استخدامها عند المرضى ذوي الاستعداد للأنظمة أو الذين يتناولون مضادات الأنظمة.

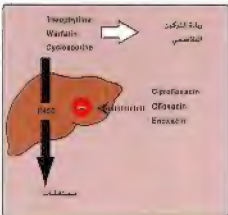
7. التداخلات الدوائية: لقد تكلفنا سابقاً عن تأثير كل من مضادات الحموضة والشوارد الإيجابية على امتصاص الكوينولونات المفلورة، كما أن Ciprolloxacin و Ofloxacin يمكن أن يزيدا المستويات المصلية لـ Theophylline من خلال تثبيط استقلابه (الشكل 8-33)، بينما لا يحدث ذلك بتركيبات الجيلين الثالث والرابع التي قد تزيد المستويات المصلية لـ Warfarin و Caffeine و Glycospirine.

الشكل 7.33

بعض التأثيرات غير المرغوبة للكوينولونات المفلورة.

II. نظرة عامة عن مضادات حمض الفوليك

إن الإنزيمات التي تتطلب ثيامين مشتقة من حمض الفوليك ضرورية لتكوين البورينات والبيريميدينات (ملائح لـ RNA و DNA) ومركبات أخرى ضرورية للنمو والانقسام الخلوي. ولذلك، وفي غياب حمض الفوليك، لا تستطيع الخلايا النمو والانقسام، وينتجى على الخلايا البشرية أن تحصل على حمض الفوليك جاهزاً كفيتمامين من الغذاء من أجل استنتاج مشتق الفولات الهام: رباعي هيدرو الفوليك. وعلى النقيض من ذلك فالكثير من الجراثيم غير نفوذة لهذا الحمض، مما يوجب عليها الاعتماد على ما تصنعه بنفسها من الفولات. السلفوناميدات (أدوية السلفا) هي مجموعة من الصادات تبيط ذلك الاستنتاج لعض الفوليك الذي يحدث في تلك الجراثيم، أما Trimethoprim، وهو نوع آخر من مضادات حمض الفوليك، فيمنع الجراثيم من تحويل حمض ثنائي هيدرو الفوليك إلى رباعي هيدرو الفوليك، مع تأثير أصغر على قدرة الخلايا البشرية على هذا التحويل. ولذلك، فإن كلا من السلفوناميدات و Trimethoprim يؤثر على قدرة الجرثومة الخاضعة على الانقسام، حيث يؤدي إعطاء السلفوناميد Sulfamethoxazole مع Trimethoprim (في مشاركة تسمى Cotrimoxazole) إلى تأثير تآزري يبيد في علاج مجموعة متنوعة من الأحماء الجرثومية.



الشكل 8.33

التداخلات الدوائية مع الكوينولونات المفلورة.

III. السلفوناميدات Sulfonamides

قلما تستعمل أدوية السلفا لوحدها، إلا في البلدان النامية حيث لا تزال تستعمل نظراً لسمورها المنخفض وفعاليتها في أحماض معددة مثل التراخوما وإنتانات السبيل البولي، ولكن عندما ظهر Cotrimoxazole في أواسط السبعينات عاد الاهتمام بهذه المركبات التي لا تختلف عن بعضها بخواصها الفيزيائية والكيميائية فحسب بل بجرانها الدوائية أيضاً.

A. آلية الفعل

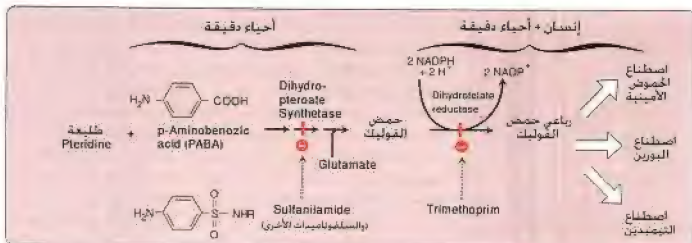
في كثير من المكروبات يتم اصطناع حمض ثنائي هيدرو الفوليك بدءاً من حمض يارا أمينو بنزويك PABA و Pteridine و Glutamate (الشكل 9-33). وجميع السلفوناميدات المستخدمة سريرياً في الوقت الحالي هي مشتقات صناعية لـ PABA، وبسبب هذا التشابه البنوي فهي تتنافس هذه الركيزة على إنزيم Dihydropteroate Synthase الجراثيمي وبالتالي فهي تثبط صنع حمض ثنائي هيدرو الفوليك الجراثيمي وبالتالي تشكل المركبات الأساسية للتنمية له، إن جميع أدوية السلفا بما فيها Cotrimoxazole هي مثبطة لنمو الجراثيم.

B. الطيف المضاد للجراثيم

تؤثر أدوية السلفا على جراثيم معوية معينة في السبيل البولي وعلى النوكارديا، كما أن إعطاء Sulfadiazine مع Pyrimethamine (مثبط Dihydrofolate reductase) يعد العلاج المفضل لداء المقوسات والبرداء (الملاريا) المقاومة لـ Chloroquine.

C. المقاومة

المكروبات التي تصبح حاجتها من حمض الفوليك بنفسها هي فقط الحساسة للسلفوناميدات، ولذلك لا تتأثر الخلايا البشرية التي تصنع تمام الفولات الضرورية من حمض الفوليك الطعامي، كما أن الجراثيم القادرة على الحصول على الفولات من بيئتها هي مقاومة بطبيعتها. أما المقاومة الجراثومية المكتسبة للسلفا فقد يكون سببها انتقال البلاسميد أو الطفرات العشوائية، [ملاحظة: إن المكروبات المقاومة لأحد مركبات هذه المجموعة مقاومة لكل المركبات.] إن المقاومة غير عكوسة عادة



الشكل 9.33

تخطيط اصطناع الفولات من قبل السلفوناميدات والتريمثوبريم



الشكل 10.33

طرق إعطاء ومصير السلفوناميدات.

ومن أسبابها أيضاً: (1) تبدل في $2,4\text{-Dihydropteroate Synthetase}$ (2) نقص نفوذية الخلية لأدوية السلفا، أو (3) إنتاج معزز للتركيز الطبيعية PABA.

D. الحرائك الدوائية

1. طرق الإعطاء: تمتص معظم مركبات السلفا جيداً بعد إعطائها فمياً في الأمعاء الدقيقة (الشكل 10-33). ويستثنى من ذلك Sulfasalazine الذي لا يمتص فمياً عند إعطائه فمياً أو بشكل تحاميل ولهذا السبب يحتفظ به من أجل علاج الداء المعوي الالتهابي المزمن (مثل داء كرون أو التهاب الكولون القرصي). ملاحظة: يقوم النبيت الجرثومي الموضعي في الأمعاء يشطر Sulfasalazine إلى مركبين: Sulfapyridine (يمكن أن يؤدي امتصاصه إلى حدوث السمية عند المرضى ذوي الأسطة البطيئة، انظر ما سيأتي) و 5-Aminosalicylate (الذي يملك تأثيراً مضاداً للالتهاب). [1] ويحتفظ بالسلفوناميدات الوريدية عموماً للمرضى غير القادرين على تناول المسببعضرات الفموية. وينسب خطر التحسس فإن السلفوناميدات لا تطبق موضعياً، إلا أنه في وحدات معالجة الحروق فإن كريمات Silver Sulfadiazine و Mafenide Acetate (a-amino-p-toluene-sulfonamide) فعالة في إنقاص الإنتان المرافق للحروق لأنها تمنع الجراثيم من تكون مستعمرات. ولكن قد تحدث أضرار إضافية بجراثيم أو فطور مقاومة لأدوية السلفا. [ملاحظة: يفضل Silver Sulfadiazine على الكريم الآخر لأن Mafenide مؤلم عند تطبيقه إضافة إلى أنه قد يمتص عبر الجلد المحروق ويزيد خطر حدوث اضطراب التوازن الحمضي القلوي.]

2. التوزع: ترتبط أدوية السلفا بآلبومين المصل في الدوران، ويعتمد مدى هذا الارتباط على pK للدواء. وبشكل عام كلما نقص pK زادت درجة الارتباط، تتوزع أدوية السلفا في كامل سوائل الجسم وتنفذ بشكل جيد إلى السائل الدماغي الشوكي -حتى في غياب الالتهاب. ويمكن لها أن تعبر الحاجز المشيمي وتدخل إلى أشجة الجنين.

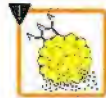
3. الاستقلاب: تؤخذ أدوية السلفا بشكل رئيسي في الكبد، حيث تزول فعاليتها المضادة للجراثيم، ولكنها تحتفظ بالفعالية السمية إذ تترسب في pH معتدلة أو حمضية مناسبة بيلا يلويزة (تشكيل الحصيات: انظر أدناه) وبالتالي حدوث أذية هامة في الكلية.

4. الإطراح: تطرح هذه الأدوية بواسطة الرشح الكبلي. ولذلك يؤدي هبوط الوظيفة الكلوية إلى تراكم المركبات الأصلية ومستقلباتها. ويمكن للسلفوناميدات أيضاً أن تطرح في حليب الثدي.

E. التأثيرات الضائرة

1. **بيلة البيلورات:** تحدث السمية الكلوية كنتيجة لبيلة البيلورية (الشكل 11-33). ويمكن الوقاية من ذلك بالإمعاة وقلوية البول بشكل كافٍ واللتان شخصان تركيز الدواء. وتبرز تشبيرده. إن الأدوية الأحدث مثل Sulfisoxazole و Sulfamethoxazole هي أكثر انحلالاً في pH البول من السلفوناميدات القديمة (كـ Sulfadiazine) وأقل قابلية لإحداث بيلة البيلورات.

2. **فرط الحساسية:** تفاعلات فرط الحساسية شائعة بشكل واضح، وتتضمن الطفح والوذمة الوعائية إضافة إلى متلازمة ستيفن جونسون التي تحدث أكثر تواتراً مع الأدوية المؤثرة لمدة طويلة.

بيلة
البيلوراتفرط
الحساسيةفرط دم
الحطائيبيلان
نوري

الشكل 11.33

بعض التأثيرات الضائرة للسلفوناميدات.



الشكل 12.33

مناع استطباب بالعلاج بالسلفوناميدات.

3. اضطرابات تكون الدم؛ يصادف فقر الدم الانحلالي عند المرضى المصابين بعوز إنزيم G6PD، ويمكن حدوث نقص محبيبات ونقص صفيحات أيضاً.

4. اليرقان النووي؛ قد يحدث هذا المرض عند حديثي الولادة لأن مركبات السلفا تزيد البيليروبين من مواقع ارتباطه على الألبومين المصلي، ومن ثم يصبح البيليروبين حراً فيدخل إلى الجملة العصبية المركزية، إذ أن العاجز الدموي الدماغي يكون غير متطور بشكل كامل (انظر أدناه).

5. تقوية الأدوية؛ قد تحدث تقوية عابرة في تأثير Tolbutamide الخافض لسكر الدم أو في التأثير العابر للمضاد للتخثر للـ Warfarin سببها انزياح تلك الأدوية عن أماكن ارتباطها على الألبومين المصل، وقد ترتفع أيضاً تراكيز الميتونيكسات الحرة بفعل هذا الانزياح.

6. مضادات الاستطباب؛ يجب تجنب استخدام مركبات السلفا عند حديثي الولادة والرضع بأعمار أقل من شهرين وعند النساء الحوامل المصابات بالتهديد، بسبب خطر حدوث اليرقان النووي. ونظراً لتكاثف السلفوناميدات مع الفورم الدهيد فيجب عدم إعطائها للمرضى الذين يأخذون Methenamine لعلاج إنتانات السبيل البولي (الشكل 12-33).

IV. تريميثوبريم

Trimethoprim هو مثبط فعال للإنزيم المرجح لداي هيدروفولات (Dihydrofolate Reductase) في الجرثوم، ويملك طيفاً مضاداً للجراثيم مماثلاً لطيف السلفوناميدات، وهو يعطى غالباً مع Sulfamethoxazole كمركب واحد يدعى Cotrimoxazole.

A. آلية الفعل

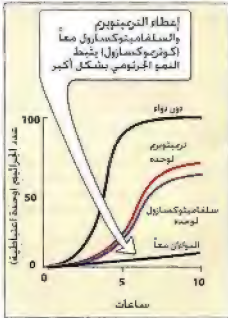
إن الشكل الفعال للفولات هو المشتق رباعي الهيدرو المشتكل من إرجاع المركب الثاني Dihydrofolate بواسطة إنزيم Dihydrofolate Reductase (الشكل 9-33). ويُنظف هذا التفاعل الإنزيمي بواسطة Trimethoprim مؤدياً إلى نقص الإنزيمات التيمية لـ Tetrahydrofolate الضرورية لتركيب البورين والبيريميدين والحموض الأمينية، إن إنزيم Reductase الجرثومي هو أشد أنفة لـ Trimethoprim من الإنزيم الموجود عند الثدييات، مما يساهم في السمية الانتقائية لهذا الدواء. [ملاحظة: من الأمثلة الأخرى لتثبيط الإنزيم المرجح لحمض الفوليك: Pyrimethamine الذي يستخدم مع السلفوناميدات في الأخماج الطفيلية، و Methotrexate الذي يستعمل في المعالجة الكيميائية السرطانية.]

B. الطيف المضاد للجراثيم

الطيف المضاد للجراثيم لـ Trimethoprim يشبه طيف Sulfamethoxazole، إلا أن Trimethoprim أقوى من السلفوناميد بـ 20-50 مرة. ويمكن استخدامه لوجده في معالجة أخماج السبيل البولي وفي الإنتانات المهبيلة، وكذلك في علاج التهاب البروستات الجرثومي (وتفضل هنا الكينولونات المفلورة).

C. المقاومة

تتزايد المقاومة في الجراثيم سلبية الغرام إلى إنزيم Dihydrofolate reductase مما يجعله أقل أنفة للدواء، كما أن زيادة إنتاج الإنزيم في الخلية قد تقود إلى المقاومة لأن ذلك قد ينقص توافر الدواء.



الشكل 13.33
التأثير المازري بين التريمثوبريم
والسلفاميثوكسازول على تثبيط نمو
الإشريكية القولونية.

D. الحرائك الدوائية

الممر التصفي ل Trimethoprim يشبه ذلك الذي ل Sulfamethoxazole، ولكن نظراً لأن الأول أساساً ضعيف فإنه يصل بتركيز أعلى إلى السوائل المحيية والبروستاتية الحمضية نسبياً، وهو يخضع لعملية نزع الميثيل O-Demethylation ولكن معظمه يلحرج بدون تبدل عبر الكلية.

E. التأثيرات الجانبية

يمكن أن يحدث Trimethoprim تأثيرات عوز حمض الفوليك والتي تشعل فقر الدم عرطلل الأرومات، وقلة الكريات البيض، وقلة المحبيات، وخصوصاً عند الحوامل وناقصي التغذية. ويمكن معاكسة هذه التأثيرات الدموية بالإعطاء المتزامن لحمض الفوليك Folinic Acid الذي لا يدخل إلى الجراثيم.

V. كوتريموكسازول

هو مشاركة Trimethoprim مع Sulfamethoxazole وهي تبدي فعالية مضادة للجراثيم أكبر من فعالية الكنيات المكافحة لكل دواء إذا ما استخدم لوحده (الشكل 13-33)، وقد تم اختيار هذه المشاركة بمبب تشابه العمرين التصفيين للدوائين.

A. آلية الفعل

تنتج الفعالية التأزمية المضادة للجراثيم ل Cotrimoxazole عن تثبيطه لمرحلتي مشاعبتين في تركيب حمض ربايي هيدرو الفوليك؛ حيث يقوم Sulfamethoxazole بتثبيط تحول PABA إلى طلائع حمض الفوليك، ويقوم Trimethoprim بمنع إرجاع ثنائي هيدرو الفولات إلى ربايي هيدرو الفولات (الشكل 9-33).

B. الطيف المضاد للجراثيم

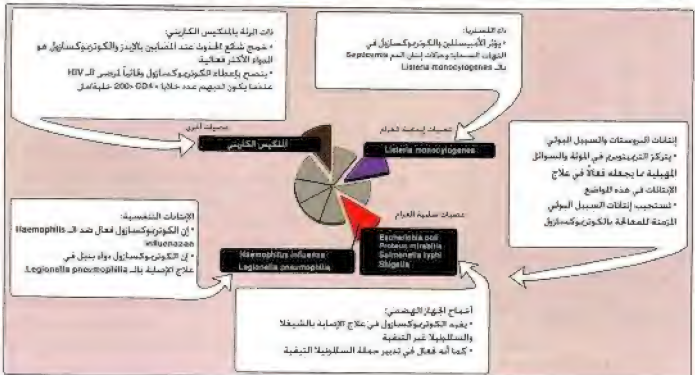
يملك Cotrimoxazole طيفاً أوسع من مركبات السلفا (الشكل 14-33)، وهو مفيد في علاج إنتانات المسيل البولي وأحماج الطرق التنفسية إضافة إلى ذات الرئة بد Pneumocystis jirovecii والإنتانات الجهازية بالسالمونيلات المقاومة ل Ampicillin أو Chloramphenicol.

C. المقاومة

إن المقاومة للدواء المشترك (Trimethoprim / Sulfamethoxazole) هي أقل تواتراً من المقاومة المصادفة لكل مكون لوحده، لأنها تتطلب وجود مقاومة لكل من الدواءين معاً.

D. الحرائك الدوائية

إن Trimethoprim أسرع انحلالاً في الدم من Sulfamethoxazole ويملك حجم توزع أكبر، إذ أن إدخال جزء واحد من Trimethoprim مع خمسة أجزاء من Sulfamethoxazole يؤدي إلى نسبة دوائية في المصورة تتألف من 20 جزءاً من Sulfamethoxazole وجزء واحد من Trimethoprim، وهذه النسبة هي المثلى لتأثير المضاد الحيوي. يعطى Cotrimoxazole تمويلاً بشكل عام (الشكل 15-33)، ولكنه يعطى ورديداً في حالات معينة عند المرضى المضايين بذات رئة شديدة بد Pneumocystis jirovecii أو المرضى الذين لا يستطيعون تناول الدواء عن طريق الفم، يتوزع كلا



الشكل 14.33

التطبيقات العلاجية الترمونية للكوتريموكسازول (سلفاميكسازول + تريموكسازول).

الدواءين في كامل الجسم، ويرتكز Trimethoprim في السوائل المهبلية والبروستاتية الحمضية نسبياً مما يفسر استعمال Sulfamethoxazole / Trimethoprim في علاج الأبحاث في الأماكن السابقة، ويتم إخراج الدواءين ومستقلباتهما في البول.

E. التأثيرات الضائرة

1. التأثيرات الجلدية، إن التظاهرات الجلدية شائعة جداً، وقد تكون شديدة عند المسنين (الشكل 16-33).
2. التأثيرات الهضمية: قد يحدث غثيان وإقياء والتهاب اللسان والفم من حين لآخر.
3. التأثيرات الدموية: قد يحدث فقر دم عرطل وقلة كريات بيضاء وقلة هيماجات، ويمكن معاكسة جميع هذه التأثيرات بالإعطاء المتزامن لحمض الفوليك Folic Acid الذي يحمي المريض ولا يدخل إلى الجراثيم، وقد يحدث فقر دم انحلائي عند المرضى المصابين بعوز G6PD يسبب Sulfamethoxazole.
4. مرضى الإيدز (HIV): إن هؤلاء المرضى المناعيين متاعياً والمصابين بذات الرئة بـ *Pneumocystis jirovecii* يحدث عندهم بشكل متكرر حتى محروسة بالدواء، انقذاعات طفحية، وإسهال، و/أو نقص كريات شامل Pancytopenia.
5. التداخلات الدوائية: سجلت حالات من تفاعل زمن البروترومبين عند المرضى الذين يتناولون Warfarin و Trimethoprim. وقد تزداد العمر النصفي Methotrexate في الصورة نتيجة لتثبيط استقلابه. وقد تزداد تراكيز Methotrexate نتيجة لارتفاع من مواقع ارتباطها على الألبومين بفعل Sulfamethoxazole.



الشكل 16.33

طريق إعطاء ومصير الكوتريموكسازول

٧١. مظهرات السبيل البولي

طفح جلدي



غثبان فيم

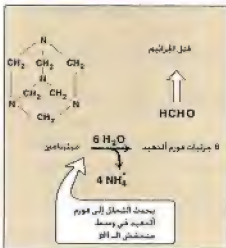


اضطرابات دموية



الشكل 16.33

بعض التأثيرات الجانبية للمكثبات نوكسازول



الشكل 17.33

تشكل الفورم ألدهيد من الميتينامين في وسط حمضي.

إن أخماج السبيل البولي (وأكثرها شيوعاً التهاب المثانة الحاد غير المختلط والتهاب الحوضية والكلى) عند النساء في سن الإنجاب وعند المسنين هي من أكثر المشكلات الشائعة مشاهدة عند أطباء الرعاية الأولية. و *E. coli* هي أكثر المكروبات المسببة، إذ تسبب حوالي 80% من إصابات الطرق البولية العلوية والسفلية غير المختلطة، بينما تشكل المكورات العنقودية الرمامة *Staphylococcus Saprophyticus* السبب الثاني، وتأتي بعدها الكليسترات الرقوية والمثقبات الاعتيادية *Proteus Mirabilis*. ويمكن معالجة أخماج السبيل البولي بأي دواء من مجموعة الأدوية المظهره للسبيل البولي والتي تتضمن Nitrofurantoin و Methenamine والكنيونول *Nalidixic acid*. هذه الأدوية لا تحقق مستويات مضادة للجراثيم في الدوران، ولكنها تتركز في البول ويلتالي فإن المكروبات الموجودة في السبيل البولي يمكن بواسطتها أن تستأصل بشكل فعال.

Methenamine .A

١. آلية الفعل، لكي يؤثر Methenamine فيجب أن ينحل في البول حامضي (pH=5.5) أو أقل) ويشكل الفورم ألدهيد السام لمعظم الجراثيم (الشكل 17-33). هذا التفاعل بطيء ويحتاج إلى 3 ساعات ليصل التحلل إلى 90%. يجب عدم استخدام الدواء في حال وجود فتقولة مركبة لفترة طويلة indwelling catheter. الجراثيم لا تشكل مقاومة تجاه الفورم ألدهيد. [ملاحظة: يحضر Methenamine غالباً مع حمض ضعيف مثل حمض المانديليك أو حمض بول التيل *hippuric acid*].

2. الخليف المضاد للجراثيم: يستخدم Methenamine بشكل رئيسي في المعالجة طويلة الأمد، ولكن الجراثيم الشائكة للبولة والتي تقتل البول، كالمثقبات، غالباً ما تكون مقاومة له، ويستخدم الدواء عادة في معالجة أخماج السبيل البولي السفلي، وهو غير فعال في أخماج السبيل العلوي.

3. الجراثيم الدوائية: يعطى الدواء عن طريق الفم. وتشكل شوارد الأمونيوم في المثانة بالإضافة للفورم ألدهيد. ولأن الكبد يستقبل الأمونيا بسرعة ليشكل البولة فإن Methenamine مضاد استقلابي عند مرضى القصور الكبدية حيث تكون المستويات العالية من شوارد الأمونيوم لديهم ذات تأثيرات سمية على الجملة العصبية. يتوزع Methenamine عبر سوائل الجسم ولكنه لا ينحل في باهه 7.4، ولذلك لا تحدث السمية الجهازية به. ويظهر الدواء عبر البول.

4. التأثيرات الضائرة: أهمها الأزعاج الهضمي، وقد تتطور بالجرامات العالية بيلا أليومين وطفح وبيلا دموية. يمنع استعمال Methenamine mandelate عند مرضى القصور الكلوي لأن حمض المانديليك قد يترسب. [ملاحظة: تتفاعل السفلوناميدات مع الفورم ألدهيد لذلك يجب عدم استعمالها في الوقت نفسه مع Methenamine].

Nitrofurantoin .B

يستخدم Nitrofurantoin لمعالجة أخماج السبيل البولي بشكل أقل شيوعاً بسبب سميته وضيق طيفه المضاد للجراثيم، وتتوزع الجراثيم المتحصنة للدواء بإرجاع الدواء إلى مادة فعالة تثبط بدورها إنزيمات متوزعة وتخرّب الـ DNA. وتلشد فعالية الدواء في البول الحامضي، وهو موقوف لنمو الجراثيم، ومفيد ضد *E. coli*، ولكن الجراثيم سلبية الغرام الأخرى المسببة لالتهاب السبيل البولي قد تكون مقاومة له، بينما تكون المكورات إيجابية الغرام حساسة له. وتتضمن التأثيرات الضائرة اضطرابات هضمية وذات رفة حادة ومشاكل عصبية.

أختر الجواب الأفضل

approved

- .Trimethoprim .A
 .Ciprofloxacin .B
 .Colistinazoles .C
 .Clindamycin .D

الجواب الصحيح: D. يثقل Levofloxacin أقوى تأثير من سون جميع
الكروماتولات هذه الإنزيمات بالبيئات والكلايميديا، فيها لا يحظى
Nalidixic acid بمرور في هذه القاعات.

2.33. شباب عمره 28 سنة جاء بأعراض سيلان لبني، فإذا علمت أن هذه الإصابة ترافق عادة بخصم بالكلابيديا التراخومية، فأى من الكينولونات التالية تقترح كأفضل علاج؟

- ☐ Ciprofloxacin .A
☐ Nalidixic acid .B
☐ Norfloxacin .C
☐ Levofloxacin .D

الموالب الحبيبية: B. لا يملك Ciprofloxacin تأثيراً هاماً على **الموالب الحبيبية**.
البروتية: وبما أن هذا المضاد ليس ضمن مجموعة β لاكتام فهو مفيد في معالجة إصابات السبيل الهوائي الناجمة عن العضويات الناجمة من β -lactamase. كما يوصف لعلاج الإصابات الأخرى المذكورة في نص

3.33. ما هي الحالة التي لا يؤثر فيها Ciprofloxacin مما يلي:

- A إنثانات المسبيل البولي الناتجة عن ذراري الكلبمسيلا المولدة
[Lactamase].
- B ذات ربة بالكتورات المقدنية الرئوية.
- C سؤرة (هجمة حادة) في سياق التهاب قصيبات مزمن
[*Moraxella catarrhalis*].
- D إنثان المسبيل البولي بال *E. coli*.
- E إنثانات المسبيل البولي بالزواف انزجارية.

4.39. تزيد المسفوفونات من خطورة اليرقان النووي عند حديثي الولادة لأنهم:

- A. تنقص إنتاج ألبومين البلازما.
B. تزيد تخثر كريات الدم الحمراء.
C. تثبط استقلاب البيليروبين.
D. تهاشم البيليروبين على مواقع ارتباطه بألبومين البلازما.
E. تثبط النقي العظمي.

المحلول الضعيف: D. إن زيادة قدر الجزيئين المرتبط بالابوسفين تزيد من نسبة الجزيئين الحر في المحلول والذي يمكنه التوجه إلى الجهاز العصبي المركزي.

١. نظرة عامة

المتفطرات هي جراثيم رفيعة عصبية الشكل، لها جدار خلوي غني بالدهن وقليل التلون بملون غرام، وإذا تلوّن أصبح من الصعب إزالة تلوّنه بالمحلات العضوية الحامضية، لذلك فهي توصف بأنها (مقاومة للحمض). - التدرن هو الخمج الأكثر مصادفة للمتفطرات كما أنه السبب الأول المؤدي للموت بين الأخماج في العالم. جنس المتفطرات، يسمي أيضاً الجذام وأخماجاً أخرى عند البشر شبيهة بالتدرن، إن أخماج المتفطرات داخل خلوية وتؤدي بشكل عام إلى تشكل آفات حبيبية بطيئة النمو مسؤولة عن التخرب النسيجي في الجسم. ويوضح الشكل 1-34 العوامل الأربعة الأولى المضادة للمكروبات الموصى بها لعلاج التدرن. أما أدوية الخط الثاني فهي إما أقل تأثيراً أو أكثر سمية أو أنها لم تدرس بشكل كاف، وتفيد عند المرضى الذين لا يتعاملون أدوية الخط الأول أو المجمعين بمتفطرات مقاومة لأدوية الخط الأول.

٢. المعالجة الكيميائية للتدرن

المتفطرات الدرنية هي واحدة من المتفطرات، وتؤدي إلى أخماج خطيرة في الرئتين والسييل البولي التناسلي والهيكلي العظمي والسحايا، إن معالجة التدرن بالإضافة إلى أخماج المتفطرات الأخرى تُبرز عدداً من المشكلات العلاجية، عصبية التدرن تنمو ببطء، ولذلك قد يتوجب معالجة المرضى لمدة 6 أشهر إلى سنتين، تظهر العضويات المقاومة بسهولة عند المرضى الذين تلقوا معالجة سابقة للتدرن، أو الذين لم يلتزموا بالخطة العلاجية. ويقدر بأن حوالي ثلث سكان العالم مخمجون بالمتفطرة الدرنية، منهم 30 مليون شخص لديهم الشكل النشط من المرض، مع ما يقرب من 8 ملايين حالة جديدة ومليوني وفاة كل سنة.

A الإستراتيجيات العلاجية للتغلب على المقاومة

السلالات المقاومة لدواء ما تظهر خلال المعالجة بهذا الدواء لوحدها. يظهر الشكل 2-34 التطور السريع للمقاومة عند مرضى غولجوا بـ Streptomycin فقط، ولذلك، تستخدم المعالجة البوابة المتعددة عندما يكون الهدف من علاج التدرن منع أو تأخير ظهور هذه السلالات المقاومة. الأدوية الرئيسية هي Rifampin و Isoniazid (أو Rifabutin أو Rifapentine) و Ethambutol و Pyrazinamide وتدعى بأدوية الخط الأول بسبب نجاعتها ودرجة سميتها المقبولة.

الأدوية المضادة للمتفطرات

الأدوية المستخدمة في علاج التدرن

Ethambutol
Isoniazid
Pyrazinamide
Rifamycins

أدوية
الخط
الأول

Aminoglycosides
Aminosalicylic acid
Capreomycin
Cycloserine
Ethionamide
Fluoroquinolones
Macrolides

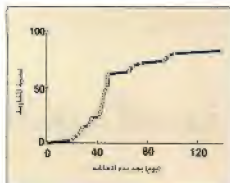
أدوية
الخط
الثاني

الأدوية المستخدمة في علاج الجذام

Clofazimine
Dapsone
Rifampin

الشكل 1.34

ملخص للأدوية المستعملة في معالجة أخماج المتفطرات.



الشكل 2.34

نسبة مئوية تراكمية لدراري المتطفرات
السلبية للمقاومة للإستريبتومييسين.

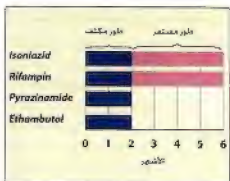
تكن حالياً، وبسبب ضعف مطاوعة المريض وعوامل أخرى فإن أعداد الميكروبات المقاومة لأدوية متعددة قد ازدادت. فمنها ما هو مقاوم لحوالي 7 مضادات للتدرن وعلى الرغم من اختلاف مدة الأنظمة العلاجية والأدوية المستخدمة، فإن المعالجة يجب أن تتضمن دواءين على الأقل ويفضل أن يكونا ميدين للجراثيم (ص 348). إن المشاركة بين الأدوية يجب أن تمنع ظهور ذراري مقاومة. يجب أن تستمر خطة العلاج متعدد الأدوية حتى ما بعد الاختفاء السريري للمرض وذلك لاستئصال أية ميكروبات متبقية. فمثلاً تشمل خطة المعالجة قصيرة الأمد للتدرن إعطاء كل من Isoniazid و Rifampin و Ethambutol و Pyrazinamide لمدة شهرين، ومن ثم نستمر بـ Isoniazid و Rifampin لأربعة أشهر أخرى (طون الاستمرار: الشكل 3.34). وقبل ظهور نتائج التحسس الجرثومي يمكن إضافة المزيد من الأدوية إلى أدوية الخط الأول عند المرضى الذين أصيبوا سابقاً بالتدرن أو الذين يشتبه أن لديهم تدرن مقاوم لأدوية متعددة، وتتضمن الأدوية المضافة عادة دواء من الأمينوغليكوزيدات (Streptomycin أو Kanamycin أو Amikacin أو Capreomycin (يعطى حقناً)، دواء من الكوينولونات المقسورة، وزهيا دواء عضدا للتدرن من الخط الثاني كـ Cycloserine أو Ethionamide أو Para-aminosalicylic acid. وحالما تتوافر نتائج التحسس، يمكن تعديل النظام العلاجي وفقاً لوضع المريض. عادة ما تكون مطاوعة المريض منخفضة عندما يستمر النظام العلاجي لسته أشهر أو أكثر. إلا أن هناك إحدى الاستراتيجيات التي تمكن من تحقيق معدلات أفضل لإتمام العلاج هي نظام العلاج المراقب مباشرة «Directly Observed Therapy» (ويُدعى أيضاً DOT) حيث يتناول المرضى علاجهم تحت الإشراف والمراقبة. لقد أثبت هذا النظام فاعليته في إنقاص المقاومة الدوائية ومعدلات التكرس والوفيات وجسّن معدلات الشفاء، معظم المراكز الصحية في الولايات المتحدة تقدم نظام DOT.

B. إيزونيازيد Isoniazid

هو هيدرازيد لحمض إيزونيكوتينيك، ومماثل تركيبه للبيريدوكسين، وهو من أقوى العوامل المضادة للتدرن، ولكنه لا يعطى لوحده مطلقاً في معالجة التدرن الفعال. وقد أحدث اكتشافه ثورة في معالجة التدرن.

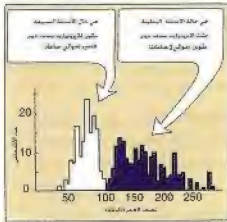
1. آلية الفعل: إن Isoniazid والذي عادة ما يرمز له بـ INH، هو طليعة دواء يتم تنشيطه بإنزيم Catalase/Peroxidase (KatG) للمتطفرات، وقد بينت الأدلة الوراثية والكيميائية الحيوية وجود إنزيمين هذين على الأقل لـ Isoniazid ومختلفين ضمن العائلة الإنزيمية من النموذج II لاصطناع الحمض الدمسم والمسؤولة عن تركيب أمباح المايكوليك. [ملاحظة: حمض المايكوليك هو صنف مستقل من الأحماض الدسمة ذات β -هدروكسيل والسلسلة الطويلة جداً والتي تتواجد في جدار خلية المتطفرات، إن نقص حمض المايكوليك بعد المرض لـ Isoniazid يؤدي إلى نقص مقاومة المتطفرة للحمض. أما الإنزيمان الهدمان هما InhA و Enoyl Acyl Carre (inhA). حيث يرتبط Isoniazid مع Protein Reductase و (KasA) β -ketoacyl-ACP synthase، مما يهبطهما، ويثبطهما، ويثبطهما بشكل تكافؤي، وهما مهمان لاصطناع حمض المايكوليك.

2. الطيف المضاد للجراثيم: يكون الدواء موقفاً تنمو التعصيات في طور الثبات، بيتما يكون قاتلاً للتعصيات المنقسمة بسرعة؛ وهو فعال ضد الجراثيم داخل الخلوية، ويعمد نوعياً للمتطفرات الدرية، كما أن المتطفرات الكائناتية (وهي ميكروبات مسؤولة عن 35% من حالات التدرن السريري) قد تكون حساسة له بالتركيز العالية. عندما يستخدم هذا الدواء لوحده فسرعان ما تشكل ذراري مقاومة.



الشكل 3.34

يُجدي الخطط العلاجية المتعددة التي يتصح
بها لعلاج التدرن.



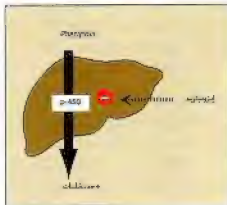
الشكل 4.34

النمطان المختلفان تخطط العمر المنصفي للأيزونيازيد تحت تأثير الأسستة البطيئة والسريعة له.



الشكل 5.34

طرق إعطاء ومصير الأيزونيازيد



الشكل 6.34

يزيد الأيزونيازيد من التأثيرات الضائرة للفينيتوين.

3. **المقاومة:** تتعارض المقاومة بطفرات صغرية متعددة ومختلفة يؤدي كل منها إلى واحد مما يلي: طفرة أو حذف KatG (مسببة عدم القدرة على تفعيل الطليعة الدوائية)، طفرة متعددة للبروتينات الحاملة للأستيل Aci Carrier Proteins أو تعبير عالٍ لـ *Overexpression* *InhA*، ولا توجد مقاومة متصالبة بين Isoniazid ومضادات التدوين الأخرى.

4. **الجرانك الدوائية:** يمتص الدواء بعد إعطائه عن طريق الفم بسهولة، ويتأثر امتصاصه سلباً إذا أخذ مع الطعام وخصوصاً السكريات أو مضادات الحموضة الحاوية على الألومنيوم، وينزوع في جميع سوائل الجسم وخلاياه وفي المواد المتجينة (أنسجة نخرية تشبه الجبن وتشكل في الدرنات). وتكون مستوياته في السائل الدماغي الشوكي مماثلة تقريباً لمستوياته المحيطة. ينفذ الدواء بسهولة إلى خلايا المضيف وبعد فعلاً ضد العصبان النامية داخل الخاوية. تعيل النسيج الملتصبة للاحتفاظ بالدواء لمدة أطول، يخضع الأيزونيازيد لعملية أستلة وحلصه محطياً مركبات عاطلة. (ملاحظة: تخضع أستلة الدواء لتطعيم وراثي (ويوجد نمطان لها سريع وبطيء، فالأستلة السريعة لتتقل كصفة جسدية قاهرة (الشكل 4-34). يوجد أيضاً توزع ثانوي الطرز: مؤسقل سريع وآخر بطيء.) إن الأمراض الكبدية المزمنة تنقص استقلاب الدواء. ولذلك يجب إنقاص الجرعات، ويطرح ال Isoniazid عن طريق الرشح الكبي بسيطرة للمستقلبات (الشكل 34-5). بطرح المزيد من الدواء الأصلي إذا خضع للأستلة البطيئة علي شكله الأصلي. يؤدي تردي الوظيفة الكلوية الشديد غالباً إلى تراكمه وخصوصاً عند الأشخاص ذوي الأستلة البطيئة.

5. **التأثيرات الضائرة:** إن معدل وقوع التأثيرات الضائرة منخفض قليلاً ما عدا تظاهرات فرط الحساسية التي تتعلق بالجرعة ومدة المعالجة.

أ. التهاب الأعصاب المحيطية: هو أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً، ويتظاهر بنمط في اليدين والقدمين. ويبدو أنه ناجم عن عوز نسبي في البيريدوكسين. معظم هذه التأثيرات يمكن أن تصح بإعطاء البيريدوكسين (الفيتامين B6) بجرعة يومية 50-25 ملغ. (ملاحظة: يمكن أن يصل في حليب الأم إلى مستويات كافية على إحداث عوز البيريدوكسين عند الرضيع ما لم تعط الأم مقداراً كافياً من الفيتامين.)

ب. التهاب الكبد والسمية الكبدية ذاتية التحساس Idiosyncratic التهاب الكبد الشديد والمميت التأثير الضائرة الأشد خطورة لـ Isoniazid. وقد افترض أنه ناجم عن المستقلب السام Monoacetylhydrazine المتشكل خلال استقلاب Isoniazid، وتزداد نسبة وقوعه عند المسنين، وعند الذين يتناولون Rifampin، وعند الذين يتعاطون الكحول يومياً.

ج. التداخلات الدوائية: يمكن أن يزيد Isoniazid التأثيرات الضائرة لـ Phenytoin (الشكل 34-6) مثل المرأة والهز، بسبب تثبيطه لاستقلاب هذا الدواء، وتزداد الخطورة عند الأشخاص ذوي الأستلة البطيئة.

د. تأثيرات ضائرة أخرى: لوحظ حدوث اضطرابات عقلية واختلاجات عند المرضى الحصابين بالصرع، كما لوحظ حدوث التهاب العصب البصري وتفاعلات فرط الحساسية الكحلي والطفح.



الشكل 7.34

طريقة إعطاء مضيق الريفامبين.

[ملاحظة: ينبغي تخزين المريض باحتمال تلوث الدموع والبول بالأحمر البرتقالي؛]

C. الريفامبيسينات: Rifampin و Rifabutin و Rifapentine

هي مجموعة من المضادات الحيوية الماكروليدية المتشابهة بنيوياً، وهي أدوية الخط الأول للتدرن. أي منها يجب أن يستعمل دائماً بالمشاركة مع واحد آخر على الأقل من مضادات التدرن التي تتحسس عليها عصية التدرن.

1. **ريفامبين**: مشتق من فطر *Streptomyces* العفنة، وله فعالية مضادة للجراثيم أوسع من Isoniazid وله استعمالات أخرى في معالجة عدد من الأخصاج الجرثومية. ونظراً لنشوء السلالات المقاومة بسرعة خلال المعالجة فإن Rifampin يجب أن لا يعطى لوحده أبداً في معالجة التدرن الفعال.

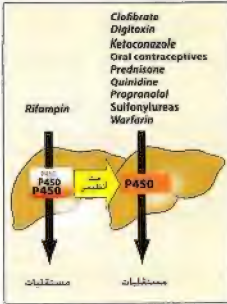
a. **آلية الفعل**: يحصر الـ Rifampin تشابك DNA وذلك بتداخله مع الإنزيمات المكوثة (Polymerase) في تحت الوحدة β من الـ RNA المعتمد على DNA الجرثومي وليس البشري، [ولهذا فالدواء نوعي لبدايات انتوى Prokaryotes]. وبذلك فهو يمنع تركيب RNA من خلال كينته للمرحلة البديئة.

b. **الطيف المضاد للجراثيم**: الريفامبين دواء قاتل للمتفطرات، سواءً الخلوية أو خارج الخلوية، والتي تشمل المتفطرات الدرنية والمتفطرات اللا نموذجية (مثل الكائنات الحية). كما أنه فعال ضد العديد من المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام، ويستخدم وقائياً بشكل متكرر عند الأفراد المصابين بمرض مصاب بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية أو المستدميات النزلية، يعتبر من أقوى الأدوية المضادة للجذام في الوقت الحاضر، ولكنه يشترك عادة مع أدوية أخرى لتأخير ظهور البزاري المقاومة. Rifabutin هو مضادٌ تركيبى لـ Rifampin وله بعض الفعالية لمجموعة المتفطرات الطيرية داخل الخلوية (*Mycobacterium Avium*) intracellulare ولكنه أقل فعالية ضد التدرن.

c. **المقاومة**: يمكن أن تجم المقاومة عن طفرة تعبر إلفة الإنزيمات المكوثة (Polymerase) تجاه الدواء أو عن نقص النفوذية.

d. **الحرافك البوائية**: يمتص بشكل كاف بعد إعطائه فموياً، ويتوزع في كافة أعضاء الجسم وسوائله. ويحقق مستويات كافية في السائل الدماغي الشوكي حتى غياب الانتهاج، يتم قيطة من قبل الكبد، ثم يخضع لدورة معوية كبدية، ويحفر إنزيمات الأوكسيداز الكبدية (ص 14) مما يؤدي لتقصير العمر النصفى، يطرح بعد ذلك مع مستقلباته عن طريق الصفراء والبول (الشكل 7-34). [ملاحظة: يتلون البراز والبول والمفرزات الأخرى بالبرتقالي، ولذلك يجب تحذير المريض مسبقاً، وقد تتلون القدماء اللاسقة باستمرار بسبب اصطباغ الدمع بالبرتقالي أو الأحمر].

e. **التأثيرات الضائرة**: قليلة ولا تسبب مشكلة وتضمن الغثيان والقيء والحمى والعطش، من النادر حدوث التهاب كبد ووفاء بسبب قصور الكبد؛ ومهما يكن، فيجب استعمال الدواء بحذر وبحكمة عند الكحوليين أو المسنين أو المصابين بمرض كبدى مزمن وذلك بسبب زيادة حدوث الاعتلال الوظيفي الكبدى الشديد عندما يعطى الدواء لوحده أو مع إيزونيازيد. وتحدث غالباً متلازمة شبيهة بالإنفلونزا عندما يعطى الريفامبين بشكل متقطع أو بجرعات يومية 1.2 غ أو أكثر، وتنتظاهر بحمى وعرواءات وآلام عضلية وتترافق أحياناً مع قصور كلوي حاد وانحلال دم وصدمة.



الشكل 8.34

يخضع الريفامبين للميتوكروم P450 مما ينقص الأعمار النصفية للأدوية المعطاة معه والتي تستقلب بهذه الجملة الإنزيمية.

f. التداخلات الدوائية: يستطيع Rifampin أن يثبط إنزيمات الميتوكروم P450 (انظر ص 14)، ولذلك فإنه قد ينقص الأعمار النصفية للأدوية الأخرى التي تستقلب بواسطة هذا الجهاز لدى مشاركته معها (الشكل 8-34) مما قد يوجب زيادة جرعات هذه الأدوية.

2. ريفامبين: مشتق من الريفامبين، وهو الدواء المفضل في جميع العدوى عند مرضى الأيدز المصابين بمشكلات البروتياز أو مثبطات المناعة العكسية اللايكوبورينية، وذلك لكونه أقل تحريضا لإنزيمات P450. يخضع الريفامبين من حيث تأثيراته الضائرة إضافة إلى أنه يسبب أيضاً التهاب الغنبيه وفقر تصبغ الجلد وثقل الكريات البيض.

3. ريفامبين: فعالته مماثلة لفعاليتي الريفامبين، ولكن عمره النصفى أطول من ريفامبين وريفامبين، مما يسمح بإعطائه الجرعات بشكل أسبوعي. إلا أنه في الطور المكثف -أول شهرين- من المعالجة ذات الشوط القصير للعدوى فإن الريفامبين يعطى مرتين أسبوعياً. وفي الطور التالي يعطى الريفامبين مرة أسبوعياً لمدة أربعة أشهر. ولتجنب مشكلة المقاومة فيجب أن لا يستعمل الريفامبين لوحده، وإنما ضمن نظام علاجي يتضمن 3-4 أدوية.

D. بيرازيناميد Pyrazinamide

هو دواء تركيبى مضاد للعدوى، فعال ضوئياً، ومبيد للجراثيم، يستعمل بالمشاركة مع الأيزونيازيد والريفامبين والإيثامبيوتول. وهو قاتل للعصيات التي تنقسم بفعالية وذلك بألية غير معروفة. يجب أن يُحلمه الدواء إلى Pyrazinoic acid وهو الشكل الفعال منه. يؤثر Pyrazinamide ضد العصيات السلبية في البيئة الحامضية للزوائد وفي الباعثات، ولكن بعض العصيات التي تقتدر إلى أنظم Pyrazinamidase تكون مقاومة له. يتوزع في كل أنحاء الجسم، ويمر إلى السائل الدماغي الشوكي. يمكن أن يتعرض حوالي 1-85% من المرضى الذين يتناولون Rifampin و Isoniazid و Pyrazinamide لخلل في الوظيفة الكبدية. يمكن أن يؤدي الدواء إلى احتباس البول مما قد يفاقم هجمات النقرس (الشكل 9-34).



الشكل 9.34

قد يسبب البيرازيناميد والإيثامبيوتول احتباس البولات ووجع النقرس.

E. إيثامبيوتول Ethambutol

دواء مؤثر لنمو الجراثيم. ونوعه لأغلب سلالات المتغيرات الوراثية والكانساسية. حيث يثبط إنزيم Arabinosyl Transferase - إنهام لاصطناع جدار المتفطرة الحاروى على مركب Arabinogalactan. لا تعد المقاومة مشكلة عند استخدام الدواء مع مضادات العدوى الأخرى. يمكن استخدامه مع Rifampin و Isoniazid و Pyrazinamide لمعالجة العدوى. يمتص بعد إعطائه من طريق الفم، ويتوزع جيداً في كل أنحاء الجسم، ويؤخذ بشكل كافٍ علاجياً إلى الجملة العصبية المركزية في التهاب السحايا السلي. يطرخ مع مستقيباته عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي. أهم التأثيرات الجانبية هو التهاب العصب البصري الذي يؤدي إلى تناقص حدة الرؤية وفقدان القدرة على التمييز بين الأحمر والأخضر، لذلك يجب فحص القدرة البصرية بشكل دوري، وإن وقف تناول الدواء يؤدي إلى تراجع الأعراض السمية. يؤدي Ethambutol إلى نقص إخراج البولات مما قد يسبب تفاقم النقرس (الشكل 9-34). ويخلص (الشكل 10-84) بعض ميزات أدوية الخط الأول. ملاحظة: تمتلك الأدوية المضادة للعدوى -كأي دواء- ماسحاً علاجياً، وهو المدى ما بين التركيز الأدنى

الدواء	التأثيرات الجانبية	تعليمات
Ethambutol	التهاب عصب بصري مع ضعف رؤية عمى ليلي للأحمر والأخضر	تحقق من العدة البصرية وريفة الألوان شهرياً
Isoniazid	ارتفاع قيم الأنشيطات الكبدية التهاب الكبد اعتلال أعصاب سميتية	قياس الإنزيمات الكبدية وإعادة المعايرة إذا كانت النتيجة غير طبيعية أو كان المريض من ذوي الخطورة أو كان عرضياً، تداعيل طام بينه وبين الـ Phenyton ومركبات الـ 2020 المضادة للتشنج
Pyrazinamide	غلان التهاب كبد زيادة حمض البول طفيف ألم عضلي تقزم (نادر)	عدم اعتبار الإنزيمات الكبدية وحدها البول وأعد المعايرة إذا كانت النتيجة غير طبيعية أو كان المريض من ذوي الخطورة أو كان عرضياً
Rifampin	التهاب كبد اضطراب هضمي طفيف، متلازمة شبيهة بالأنفلونزا، تداعيل هام مع عدة لوية أخرى	عدم اعتبار الإنزيمات الكبدية وإجراء CBC وأعد المعايرة إذا كانت النتائج ... (كما ذكر أعلاه) وبند المريض إلى استعمال نالون الدمع والبول بالأحمر - المرتفاني

الشكل 10.34

بعض ميزات أدوية الخط الأول والمستخدمة في علاج التدرن، CBC تعني تعداد دم كامل.

المطلوب لتثبيت نمو المتفطرة السلية وبين التركيز الأعظمي الذي يمكن إعطاؤه دون حدوث التأثيرات السمية.]

F. أدوية الخط الثاني البديلة

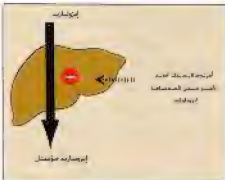
هناك عدد من الأدوية - مثل streptomycin و para-aminosalicylic acid و ethionamide و cycloserine و capreomycin والتكنولونات المفلورة والماكروليدات - تعد كأدوية خط ثان في المعالجة وذلك إما لأنها أقل فعالية من أدوية الخط الأول وتأثيراتها السمية أكثر خطورة، أو لأن تأثيرها يطال سلالات المتفطرات اللانموزجية بشكل خاص.

1. Streptomycin: هو أول دواء فعال في معالجة التدرن، وقد سبق شرحه في زمرة الأمينوغلايكوزيدات. ويستهدف Streptomycin بشكل مباشر العصب خارج الخلايا. وتعالج الأحمال المقاومة له بـ Kanamycin أو Amikacin اللذان تبقى تلك العصيات حساسة لهما.

2. Capreomycin: يبتدئ يثبط الاضطباع البروتيني، ويعمل حقناً، ويحتفظ به بشكل أساسي لعلاج حالات التدرن ذات المقاومة لعدة الأدوية، وتبقي مراقبة المريض جيداً لتجنب حدوث السمية الأذنية والسمية الكلوية.

3. Cycloserine: مضاد للتدرن فعال قسواً، ويبدو أنه يؤثر على مرحلة تركيب غلاف الخلية الجرثومية التي يدخل فيها D-alanine. يتوزع بشكل جيد في سوائل الجسم بما فيها السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب ويطرح مع مستقبلاته عن طريق البول. يترافق في القصور الكلوي، وتتضمن تأثيراته الضائرة اضطرابات في الجملة العصبية المركزية مثل تفاقم فعالية النوبات الصرعية، إضافة إلى اعتلال الأعصاب المحيطية الذي يتحسن بإعطاء البيريدوكسين.

4. Ethionamide: هو مضاد بنوي لـ Isoniazid، ويعتقد بأنه لا يعمل بنفس الآلية، ويمكنه أن يثبط أسئلة Isoniazid (الشكل 11-34). وهو فعال بعد إعطائه عن طريق الفم، ويتوزع بشكل واسع في كل أنحاء الجسم بما فيها السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب ببطء، ويطرح بشكل أساسي عن طريق البول. تأثيراته الضائرة قد تحدث من استخدامه، وتتضمن: تخريشاً معدياً، سمية كبدية، اعتلال أعصاب محيطية،



الشكل 11.34

يمكن لأمينو حمض الصفصاف والإيثيوناميد أن يثبط أسئلة الأيزونيازيد.



الشكل 12.34
انقراض الجذام في العالم

التهاب العصب البصري، ويمكن التخفيف من حدة تأثيراته الجانبية العصبية بإعطاء البيريدوكسين (B6).

5. الكيتولونات المفلورة، تذكر منها Levofloxacin و Moxifloxacin، ولها دور هام في علاج التدرن المقاوم لأدوية متعددة، بعض السلالات البلاتينية للمتفطرات حساسة له أيضاً، وقد تمت مناقشة هذه الأدوية بالتفصيل في الفصل 39.

6. الماكروليدات: مثل Azithromycin و Clarithromycin يشكلان جزءاً من النظام العلاجي التضمن أيضاً Ethambutol و Rifabutin المستعمل لعلاج الإلتهابات المحدثة بمجموعة المتفطرات الطيرية-داخل الخلوية، ويفضل Azithromycin عند مرضى الإيدز لأنه أقل تداخلاً مع استقلاب الأدوية المضادة للفيروسات، ويمكن أن تجد تفاصيل أكثر عن الماكروليدات في الفصل 32.

III. المعالجة الكيميائية للجذام

الجذام (أرداء هاتسن، كما تسميه هيئة الصحة العامة الأمريكية) مرض نادر في الولايات المتحدة، حيث تحدث بعض الحالات كل عام، قد تكون واردة من الخارج أو من داخل البلاد، ولكنه يشكل معضلة أكبر في بقية أرجاء العالم (الشكل 12-34). يتوضع حوالي 70% من الحالات الموجودة في العالم في الهند. تدخل الفصليات الجذامية الموجودة في الآفات الجلدية أو المفزرات الأنفية لمرضى الجذام عن طريق مسحات الجلد أو عبر السبيل التنفسي للأشخاص المستعدين، توصي منظمة الصحة العالمية بعلاج الجذام بنظام ثلاثي يتضمن Dapsone و Clofazimine و Rifampin لمدة 24-6 شهراً. يوضح الشكل 13-34 تأثيرات المعالجة الثلاثية.

A. دابسون Dapsone

يرتبط دابسون بمجموعة السلفوناميدات، ويوقف بشكل مشابه تركيب الفولات بواسطة تثبيط إنزيم داي هيدروتيمروات سنثاز، وهو موقف للمو المتفطرات الجذامية، ولكن تصادف سلالات مقاومة له. كما يستخدم لعلاج ذات الرئة بالمكتيس الرئوي الكاريسي عند مرضى الإيدز. يمتص الدواء جيداً من السبيل الهضمي ويتوزع في أنحاء الجسم ويتركز بشكل عال في الجلد، ويدخل الدوران الممسي الكبدى ويخضع لاستلة كبدية، ويخرج مع مستقيباته عن طريق البول. تتضمن التأثيرات الضائرة انحلالاً دمويًا (خصوصاً عند المصابين بعوز G6PD) و Methemoglobinemia و احتلال الأعصاب المحيطية، مع احتمال حدوث الحامى العقدة الجذامية (وهي اختلاط جلدي خطير وشديد للجذام). [يعالج التأثير الأخير بالمستيريوات القشرية أو Thalidomide].

B. كلوفازيمين Clofazimine

هو صبغ فينازين، يرتبط مع DNA ويمنعه من أن يكون قابلاً لانتساخ DNA جديد، ويسبب خواصه المرجعة/المؤكسدة فيمكنه أن يؤدي إلى توليد جذور الأوكسجين الحرة السامة للخلايا، وهي سامة أيضاً للجرثيم. وهو دواء قاتل للفصليات الجذامية، وله بعض الفعالية ضد مجموعة المتفطرات الطيرية-داخل الخلوية. يمتص عن طريق الفم ويتراكم في النسيج مما يمكن من إعلاؤه بشكل متقطع. لا يعبر إلى الجملة العصبية المركزية. وقد يتغير لون جلد المرضى المعالجين به إلى الأحمر. ذكر حدوث التهاب معوي والحمضات، للدواء أيضاً خصائص مضادة للالتهاب ولذلك لا تحدث الحامى العقدة الجذامية لدى العلاج به.



الشكل 13.34

مرضى الجذام. A. قبل المعالجة، B. بعد 6 أشهر من المعالجة متعددة الأدوية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

134. تم قبول أحد الممرضين على المخدرات الوريدية، وعمره 51 سنة، في المستشفى، يشكو سعال جاف منذ 4 أسابيع، وقد أظهرت صورة الصدر الشعاعية ارتشاحاً كهفياً في الفص العلوي الأيسر للثة، بينما أظهرت نتائج زرع القشع وجود المتفطرة السلية والتي تبيئت حساسيتها لجميع مضادات التدن. عولج المريض بـ Isoniazid و Rifampin و Pyrazinamid ولكن زرع القشع بقي إيجابياً في الأشهر الأربعة التالية، ما هو السبب الأكثر احتمالاً لفشل المعالجة مما يلي:

- إيجابية كاذبة للزرع.
- سوء امتصاص الأدوية المعطاة.
- خمج مرافق بـ HIV (الإيدز).
- عدم مطاوعة المريض للعلاج.
- مقاومة دوائية.

234. رجل عمره 40 سنة يتلقى على مدى الشهرين الماضيين علاجاً لتدن رئوي فعال، اشتكى مؤخراً خلال زيارته الدورية للعيادة من إحساس شغل ووخز إبر في قدميه، ما هو الفيتامين الذي تشبه يوزعه لدى هذا المريض كسبب لشكاؤه؟

- حمض الأسكوربيك.
- الثيامين.
- البيريدوكسين.
- الكالسيوم.
- حمض الفوليك.

334. مريض عمره 35 سنة ومدمن سابق على الهيروين خلال الأشهر 13 السابقة، ويعطى حالياً جرعات صيانة (داعمة) من Methadone، تبين منذ أسبوعين أن اختبار التنسج (FPD) إيجابي لديه، وقد أظهرت صورة الصدر الشعاعية دليلاً على خمج في الفص العلوي الأيسر للثة، فبدئ له بمعالجة نظامية للتدن، ولكنه أدخل إلى قسم الإسعاف بشكو (أعراض سحب)، أي من الأدوية التالية يشبه به كسبب لأعراض السحب السابقة؟

- Ethambutol.
- Isoniazid.
- Pyrazinamide.
- Rifampin.
- Streptomycin.

الجواب الصحيح: D. فمع أن سوء امتصاص الدواء ومقاومته شديداً، لكن إذا أن السبب الأكثر شيوعاً لفشل المعالجة هو عدم التزام المريض بمعالجة. ويمكن تحسين امتثال إكمال العلاج إذا اتبعنا طريقة «المعالجة المرافقة مباشرة» أي الأجمة الكائن للزرع فهي ممكنة ولكنها بعيدة الاحتمال.

الجواب الصحيح: C. فنقصن المعالجة البدئية للتدن الرئوي الفعال عقار Isoniazid الذي يسبب اعتلال الأعصاب المحيطية شديداً وبالتالي حين تنميل ووخز ويبدو أن سبب العوز العصبي في البيريدوكسين تأثير Isoniazid على تفعيله وتسريع إطراره، وإن إعطاء 100 مغ من البيريدوكسين يمنع الاعتلال العصبي السابق.

الجواب الصحيح: D. Rifampin محرض قوي للأنتيبيبات التي تستقلب الأدوية المعتمدة على الميتايزوكروم P450 يعتمد زمن تأثير methadone على نصفة التكنية وبالتالي فإن استقلابه السريع سيقلل من تأثيره ويؤدي لظهور أعراض السحب عند الشخص الذي يعطى جرعات داعمة منه.

١. نظرة عامة

الأدوية المضادة للفطور

الأدوية المضادة للأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية

- Amphotericin B
- Anidulafungin
- Caspofungin
- Fluconazole
- Flucytosine
- Itraconazole
- Ketoconazole
- Micafungin
- Posaconazole
- Voriconazole

الأدوية المضادة للأخماج الفطرية الجلدية

- Butoconazole
- Clotrimazole
- Econazole
- Griseofulvin
- Miconazole
- Nystatin
- Terbinafine
- Terconazole

الشكل 1.35

ملخص الأدوية المضادة للفطور

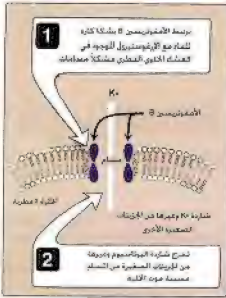
تدعى الأمراض الفطرية التي تسببها الفطور بالفطريات *Mycoses* وهي غالباً أمراض مزمنة بطبيعتها، وكثير من الأخماج الفطرية الشائعة تكون مسطحية وتصيب الجلد فقط. وتدعى *Cutaneous Mycoses*، ولكن من الممكن أن تعبر الفطور الحاجز الجلدي مسببة أحماجاً تحت جلدية، إن الأخماج الفطرية التي يصعب علاجها هي الجهازية منها والتي تكون غالباً مهددة للحياة. وخلافاً للجراثيم فإن الفطور هي كائنات حقيقية النوى وتملك جداراً خلوياً صلباً مكوناً بشكل رئيسي من الكيتين - وهو بوليمير مكون من N -أسيتيل غلوكونات - وذلك خلافاً للبيبتيدوغليكان الذي يعتبر المكون الرئيسي للجدار الخلوي في معظم الجراثيم. يحتوي غشاء الخلية الفطرية على الإرجوستيرول وليس على الكوليسترول الموجود في جدار خلايا الثدييات، وهذه الخاصية الكيميائية للجدار الفطري الخلوي حامة من حيث اختيار المعالجة المضادة للفطور. وبشكل عام فإن الأخماج الفطرية مقاومة للمضادات الحيوية المستخدمة في علاج الأخماج الجرثومية، وبالعكس فإن الجراثيم تقاوم الأدوية المضادة للفطور. لقد أظهر العقدان الأخيران ازدياداً في نسبة حدوث الأخماج الفطرية وأصبح إثنان إثنان الدم بالمبيضات البيض السبب الرابع الأكثر شيوعاً من أسباب إثنان الدم *Septicemia*. إن ازدياد حدوث الأخماج الفطرية قد تزامن مع ازدياد أعداد المرضى المتخطين متاعياً بسبب زرع الأعضاء، أو بسبب المعالجات الكيميائية للأورام التقيوية والتصلية، أو بسبب الإصابة بالإيدز. خلال نفس المدة الزمنية حصلت تغيرات جذرية هامة في الخيارات العلاجية المتاحة أمام الأطباء، فعلى سبيل المثال لقد وفر التطور الجاري في مضادات الفطور الأزولية الجديدة معالجات فعالة لمعظم الأخماج الفطرية الخميرة، إن لم يكن لكاملها، لقد صُنفت في الشكل 1-35 الأدوية المضادة للفطور المفيدة في المعالجة السريرية.

٢. أدوية الأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية

إن الأدوية المستخدمة في معالجة الأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية قد صُنفت في الشكل 1-35. أملاحاً: هناك أدوية آزولية إضافية فعالة في المعالجة البوضعية للمرضى المصابين بالمبيضات البيض أو الفطور الجلدية. [إن *Echinocandins* هي صنف جديد من الأدوية المضادة للفطور والتي تمارس فعاليتها الفاعلة للفطر من خلال تثبيط تركيب $1,3\text{-}\beta\text{-glucan}$ الهام في تركيب الجدار الخلوي الفطري.

A. أمفوتريسين B

أمفوتريسين B هو دواء ينتجه بشكل طبيعي فطر *Streptomyces nadosus*، وهو عبارة عن مضاد حيوي ماكروليدي بوليبيتي، ويعد العلاج المختار للأخماج الجهازية المهددة



الشكل 2.35

مخطط يوضح مساماً يشكله الأمفوتريسين B في الغشاء الخلوي.



الشكل 3.35

طريقة إعطاء وإطراح الأمفوتريسين B.

الحياة وذلك على الرغم من سميته. [ملاحظة: لقد خضع الأمفوتريسين B التقليدي (أمفوتريسين B ديوكسيكوليت) المستحضر الحالي من الدم) للعديد من التحسينات البنيوية والتي أنقصت نسبة حدوث تأثيراته الجانبية وخاصة السمية الكلوية]. كما يستخدم هذا الدواء في بعض الأحيان (بالمشاركة) مع الفلوكونازول معاً يسمح بخفض مستويات الأمفوتريسين في الدم وبالتالي التعامل مع مستويات أقل سمية.

أ. آلية الفعل: ترتبط جزيئات عديدة من الأمفوتريسين B بالإرغوستيرول الموجود في الغشاء البلاسمي للخلايا الفطرية الحساسة، وهناك تشكل مسامات (فتحات) تتطلب حدوث تفاعلات كارهة للماء بين الجزء المحب للدمج في الأمفوتريسين B والستيرول (الشكل 2.35). هذه المسامات تعطل وظيفة الغشاء الخلوي الأساسية سامحة للشوارد (وخاصة البوتاسيوم) والجزيئات الصغيرة بالتسرب من الخلية وبالتالي التسبب بموت الخلية. [ملاحظة: ترتبط المضادات الحيوية البولييتية بالإرغوستيرول بشكل انتقائي وليس بالكوليستيرول (الستيرول الموجود في الأغشية الخلوية للحيات) وهذا يمنعها نوعية نسبية (ولكنها غير مطلقة).]

2. الحليف المضاد للفطور: يملك الأمفوتريسين B تأثيرين أحدهما قاتل للفطور والآخر مثبط لها، وهذا يعتمد على المتعضية الفطرية وتركيز الدواء. ويطلق تأثيره الفطور التالية: المبيضات البيض، النبوسجات الحفظية، المستحضرات المستعدة، والفطور الكروانية والفطور البرعمية الجلدية وسلالات عديدة من الرشاشيات. [ملاحظة: يستعمل الأمفوتريسين B في التهابها (خمج من الأولي).]

3. المقاومة: مع أن المقاومة تجاه هذا الدواء قليلة ولكنها تترافق مع نقص محتوى الغشاء البلاسمي الفطري من الإرغوستيرول.

4. الحرائك الدوائية: يعطى هذا الدواء من خلال الحقن الوريدي البطني (الشكل 3.35). إن الأمفوتريسين B لا يذوب بالماء وتتطلب المستحضرات المعدة للحقن إضافة (Sodium Deoxycholate) وبذلك ينتج محلول غرواني متحل. وقد تضطر لإعطائه بالطريق داخل القراب (تحت المعنكوت أو تحت الجافية) بالرغم من خطورته وذلك لمعالجة التهاب السحايا بالفطور المتحصنة لهذا الدواء. تم تصنيع أشكال من الأمفوتريسين B بعد إضافة شحيمات صناعية متوفرة لتشكيل جسيمات شحمية، والمستحضرات الثلاثة في أمريكا هي Amphotec و AmBisome و Abelcet. مثلاً، المستحضر ذو الجسيمات الشحمية الأصفر والأبيض هو AmBisome ويتم إنتاجه بضم الأمفوتريسين B إلى طبقة مزدوجة من الجسيمات الشحمية تتألف من الفوسفوليبيدات والكوليستيرول (الشكل 4.35). وإن لمستحضرات الجسيمات الشحمية ميزة ميزان هامان إذ تنقص السمية الكلوية والأضرار الناجمة عن تسريته وريدياً. وللأسف فإن هذه المستحضرات الجديدة غالية الثمن، ويحتفظ بها كملاذئ مئذ عند الذين لا يتحملون الأمفوتريسين B التقليدي. يرتبط هذا الدواء بشكل كبير ببروتينات البلازما، وينتشر في أنحاء الجسم، ويتواجد في الأنسجة بشكل كبير. ومع أن الالتهاب يسهل عبور الدواء إلى سوائل الجسم المختلفة ولكن كميات قليلة منه تعبر إلى السائل الدماغى الشوكي والخلط الزجاجي والسائل الأمنيوسي. إلا أن الدواء يعبر المشيمة. تظهر مستويات قليلة من الدواء ومستقبلاته في البول خلال فترة طويلة من الزمن، وهناك كميات تطرح عبر البصراء. ولا نحتاج لتعديل الجرعة عن المرضى الذين لديهم سوء وظيفة كلية أو كبدية، ولكن إذا عندما الاشتلال الكلوي التطفلي ناجماً عن استعمال الأمفوتريسين B التقليدي فيجب تخفيض الجرعة اليومية الكلية إلى النصف، ولتقليل السمية الكلوية يعطى الصوديوم (ضمن تمريض للحصل الملحي الطبيعي إلى جانب مستحضرات أمفوتريسين B).

B. فلوسايتوزين (5-FC)

هو مضاد صناعي لاستقلاب البيريميدين ويستخدم في أغلب الأحيان بالمشاركة مع الأمفوتريسين B لمعالجة الأخماج الفطرية الجهازية والتهاب السحايا بالمستخفيات المستحثة والمبيضات البيض.

1. **آلية الفعل:** يدخل 5-FC الخلايا الفطرية عن طريق إنزيم Cytosine-Specific Permease (وهو إنزيم لا يوجد في خلايا الثدييات) ثم يتحول 5-FC من خلال سلسلة من التفاعلات الكيميائية إلى نكليوتيد كاذب يدعى 5-fluorodeoxyuridine 5-mono-phosphate ويقوم بتثبيط تركيب Thymidylate الذي يعتبر مكوناً أساسياً لـ DNA في الخلية الفطرية (الشكل 6-35). ومن ثم يستقلب النكليوتيد الأحادي الصناعي إلى نكليوتيد ثلاثي هو 5-fluorodeoxyuridine 5-triphosphate وينضم RNA الفطري مما يؤدي إلى تعطيل تركيب الحمض النووي والبروتين. [ملاحظة: يزيد الأمفوتريسين B النفاذية الخلية مما يسمح لكميات أكبر من 5-FC بالدخول إلى الخلية الفطرية. وبذلك يكون للدواءين تأثير تآزري (الشكل 7-35)].

2. **الطيف المضاد للفطور:** 5-FC هو مثبط للفطور وهو فعال لدى مشاركته مع إيتراكونازول لمعالجة الفطار البرعمي الصبغي بالاشتراك مع الأمفوتريسين B لعلاج داء المبيضات وداء المستخفيات.

3. **المقاومة:** تحدث المقاومة خلال المعالجة بسبب النقص في مستويات أي من الإنزيمات التي تحول 5-FC إلى 5-فلورويوراسيل (5-FU) وما بعده، أو بسبب ازدياد تركيب السايكوزين؛ وهذا هو السبب الرئيسي لعدم استعمال 5-FC كدواء وحيد في معالجة الأخماج الفطرية. إن معدل ظهور ذراري مقاومة يكون منخفضاً عند مشاركة 5-FC مع مضاد فطري آخر بالمقارنة مع استعماله لوحده.

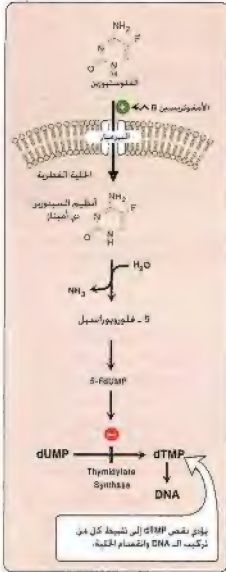
4. **الجراسك الدوائية:** يمتص 5-FC جيداً بالطريق الفموي، كما ينتشر في سوائل الجسم المختلفة ويعبر جيداً إلى السائل الدماغي الشوكي. يمكن كشف 5-FU لدى المرضى، ومن المحتمل أن يكون ذلك نتيجة استقلاب 5-FC من قبل الجرثيم المعوية. يطرَح الدواء مع مستقلباته عن طريق الرشح الكبيبي، ويتوجب تعديل الجرعة عند المرضى الذين لديهم اضطرابات في الوظيفة الكلوية.

5. **التأثيرات الضائرة:** يسبب 5-FC تأثيرات عكوسة تتضمن نقص العدلات ونقص الصفائح وتثبيط نقي العظم، ويجب توخي الحذر عند المرضى الذين يعالجون بالتشميع أو الأدوية الكيميائية التي تثبط نقي العظم. وقد يحدث أيضاً اضطراب عكوس في الوظيفة الكبدية يتمثل بارتفاع ناقلات الأمين المصلية والفوسفاتاز القلوية، ومن الشائع أن تحدث اضطرابات هضمية كالغثاش والإقياء والإسهال. وقد يحدث التهاب الأمعاء والكولون الشديد. [ملاحظة: يتعلق حدوث بعض التأثيرات الضائرة بوجود مستقلب 5-FU الذي تشكله الجرثيم المعوية من 5-FC].

C. كيتوكونازول

هو أول الأدوية الأزولية الفعالة المعطاة صوياً لمعالجة الأخماج الفطرية الجهازية.

1. **آلية الفعل:** الأدوية الأزولية هي أدوية مثبطة للفطر بشكل غالب، وذلك عن طريق تثبيط C-14 α -demethylase (إنزيم من جملة السايكوكروم P450). وبالتالي يمنع تحول اللانوستيرول إلى إريغوستيرول - الستيروئيد الرئيسي في غشاء الخلية الفطرية. (الشكل 8-35). يؤدي هذا التثبيط إلى تخريب بنية الغشاء الخلوي وتعطيل وظيفته وبالتالي يعيق نمو الخلية الفطرية. [ملاحظة: كما هي حال أول دواء في مجموعة دوائية، فإن انتقائية الكيتوكونازول تجاه هدفه ليست دقيقة



الشكل 6.35
آلية تأثير الفلوسايتوزين.



الشكل 7.35

التآزر بين الفلوسايتوزين والأمفوتريسين B.



الشكل 8.35
آلية تأثير الكيتوكونازول.

كما في الأدوية الأزولية الأحدث، فعلى سبيل المثال، بالإضافة إلى إعاقه تركيب الإريغوستيرول الفطري فإن هذا الدواء يثبط تركيب الستيرويدات القلبية والكظرية عند الإنسان مؤدياً إلى نقص إنتاج التستوستيرون والكورتيزول، كما أنه يثبط إنزيمات جملته السايوكروم P450 والتي تستقلب الأدوية في الكبد.

2. **الحليف المضاد للفطور:** إن الكيتوكونازول هو دواء فعال لمعالجة كثير من الفطور كالفنيسوجات والفطار البرعمي والكرواني والمبيضات ولكنه لا يؤثر على أنواع الرشاشيات، ومع أن الإيتراكونازول (بسبب طيفه الواسع وفعالية الأشد وتأثيراته الضائرة الأقل) قد حل محل الكيتوكونازول في معالجة كثير من الأخماج الفطرية، فإن الكيتوكونازول كدواء خط ثانٍ يعتبر بديلاً أقل ضراً في معالجة أخماج المبيضات المخاطية الفطرية، لقد تم التعرف على ذراري فطرية عديدة مقاومة للكيتوكونازول.

3. **المقاومة:** أصبحت المقاومة مشكلة سريرية عامة وبشكل خاص مع المعالجة الطويلة الضرورية لمرضى الإيدز المتقدم، وتتضمن آلية حدوث المقاومة حدوث طفرات في المورثة المسؤولة عن إنتاج إنزيم C-14 α -demethylase والذي يؤدي إلى نقص أرضيات الأزل. كما أن بعض ذراري الفطور قد طورت قدره حاصه لضخ الأزل خارج الخلايا الفطرية بعد دخوله إليها.

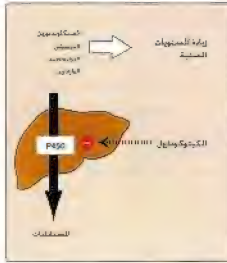
4. **الحراكات الدوائية:** يعطى الكيتوكونازول عبر الطريق الفموي فقط. (الشكل 9-35). ويتطلب ذلك وجود الحمض المعدي من أجل تفكيكه مستحضره ومن ثم يمتص من خلال مخاطية المعدة، وينوء امتصاصه عند مشاركته مع الأدوية التي ترفع pH المعدة مثل مضادات الحموضة أو تلك التي تؤثر على الإفراز المعدي المعدي مثل مضادات مستقبلات الهستامين H₂ ومثبطات مضخة البروتون، وبالتالي لمرضى اللاكلورية فإن امتصاص الدواء يمكن أن يتحسن بإعطاء عوامل محمضة مثل الكولا قبل تناول الدواء، يرتبط الكيتوكونازول بشكل كبير مع بروتينات البلازما، وعلى الرغم من محدودية عبوره إلى الأنسجة فإنه بعد فعلاً في علاج داء المنوسجات في الرئة والمعلم والجلد والأنسجة الرخوة. وهو يدخل المسائل الدماغية الشوكي، ويستقلب في الكبد، ويخرج بشكل رئيسي عبر الصفراء، إن كميات الدواء الأمي في البول منخفضة جداً لدرجة تجعله غير فعال في علاج أخماج السبيل البولي الفطرية.

5. **التأثيرات الضائرة:** بالإضافة إلى تأثيراته الأثرية، فإن الاضطرابات الهضمية المعتمدة على الجرعة كالغثيان والقمة والإقياء هي من أكثر تأثيراته الضائرة شيوعاً، وتحدث التأثيرات الغدية الصمارة كالتشنج ونقص الرغبة الجنسية والنفانة والاضطرابات الملتهبة نتيجة حصار تركيب الأندروجين والستيرويدات الكظرية. ويلاحظ الارتفاع العابر لنافذات الأمين المصلية عند 10-20% من المرضى. وقد يحدث نادراً التهاب الكبد الصريح، ويتطلب الإيقاف الفوري للعلاج. (ملاحظة: قد يتراكم الكيتوكونازول عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية، ولذلك يجب مراقبة تركيزه البلازمية عندهم.)

6. **التداخلات الدوائية ومضادات الاستطباب:** يستطبع الكيتوكونازول أن يعزز سمية بعض الأدوية كالسايلوكسيزورين والثينيتوين والتوليوناميد والوارفارين عن طريق تثبيطه لجملته السايوكروم P450 (الشكل 10-35). ويستطبع الريفامبين، وهو الحفر لجملته السيتوكروم P450، أن يقصر مدة تأثير الكيتوكونازول وما سواه من الأزولات. يمكن للأدوية التي تخفف الحموضة المعدية (كمضادات الهستامين H₂ ومضادات الحموضة، ومثبطات مضخة البروتون، بالإضافة للسكريات) أن تنقص من امتصاص الكيتوكونازول. يجب ألا يستعمل الكيتوكونازول مع الأمفوتريسين B سوية، لأن نقص الإريغوستيرول في الغشاء الخلوي الفطري يضعف التأثير القاتل



الشكل 9.35
طريقة إعطاء وإطراح الكيتوكونازول.



الشكل 10.35

يزيد الكيتوكونازول سمية الأدوية الأخرى عبر تثبيط جلمة السيوكروم P450.



الشكل 11.35

يجب ألا يعطى الأيفوتيريسين B والكيتوكونازول معاً.

لأيفوتيريسين B (الشكل 11-35). وأخيراً، فالكيتوكونازول مشوه لأجنة الحيوانات ويجب ألا يستعمل أثناء الحمل.

D. فلوكونازول

يعتبر هذا الدواء هاماً سريرياً بسبب غياب تأثيراته الغذائية الصماء التي يسببها الكيتوكونازول، ونفاذيته الممتازة إلى المسائل الدماغية الشوكية عبر كل من السحايا الطبيعية والملتهبة. يمكن أن يستعمل الفلوكونازول بشكل وقائي، مع بعض التحاح. لإنقاص حدوث الأحمال الفطرية عند المرضى الخاضعين لزرع النقي. إنه يتبلد تركيب الإزغوسيتيزول في الغشاء الفطري بتقس طريقة الكيتوكونازول. ويعد الفلوكونازول الدواء المختار لعلاج الاستخفيات المستعينة والسمام الدم بالمبيضات والفطور الكروانية، وهو دواء فعال ضد جميع أشكال داء المبيضات البيض الجلدي المخاطي. (ملاحظة: لقد سجلت عند بعض المرضى الصابين بالإيدز حالات فشل للعلاج نتيجة المقاومة.) يعطى الفلوكونازول فموياً أو بالتسريب الوريدي. وأمتصاصه ممتاز، وبخلاف الكيتوكونازول فهو لا يعتمد على الخصوبة العديدة. كما أن ارتباطه ببروتينات البلازما أسفري، وبخلاف الكيتوكونازول أيضاً يعد استقلابه ضعيفاً، وهو يطرح عبر الكلى، ولذلك يجب إنقاص الجرعات عند مرضى سوء اتوظيفة الكلى. ولا تسبب التأثيرات الجانبية الناتجة عنه مشاكل كالتي تحصل عند المعالجة بالكيتوكونازول، فليس له أية تأثيرات سمية، وذلك لعدم تنبيله لجلمة السايوكروم P450 المسؤولة عن تركيب الإندروجينات، ولكنه يثبط جلمة السايوكروم P450 المسؤولة عن استقلاب الأدوية الموجودة في الشكل 10-35. يحدث غثيان وإقياء وانذفاعات جلدية. أما التهاب الكبد فهو مشكلة نادرة. وبما أن الدواء مشوه للأجنة فيجب عدم إعطائه في الحمل.

E. إيتراكونازول

هو مضاد للفطور آزولي ذو طيف واسع كمضاد للفطر، وكما هو حال الفلوكونازول فهو آزول ثلاثي تركيب ولا يسبب التأثيرات الجانبية الغذائية الصماءية الملاحظة عند العلاج بالكيتوكونازول. أية تأثيره هي نفسها الملاحظة مع الأزولات الأخرى. وهو حالياً الدواء المختار لمعالجة الفطار الفرمعي والرشاشيات وداء الشعريات الميوغة ونظير الفطار الكرواني إضافة للمؤسجات. وخلافاً للكيتوكونازول فهو دواء فعال في معالجة داء المؤسجات المرافق للإيدز. يتصل الإيتراكونازول جيداً عبر الطريق القموي ولكنه يحتاج لوجود العضم لاندخال مستحضره اندوائي، يزيد الطعام من التوافر الحيوي لبعض مستحضراته. يرتبط الدواء بشكل كبير ببروتينات المصورة وينتشر في معظم الأنسجة بما فيها العظام والنسيج الشحمي، ولكن لا يمكن الحصول على التراكيز العلاجية المطلوبة في المسائل الدماغية الشوكية. وكما هي الحال مع الكيتوكونازول فهو يستقلب بشكل كبير عن طريق الكبد ولكنه لا يثبط تركيب الأندروجينات. إن مستقلبه الرئيسي (هيدروكسي إيتراكونازول) فعال حيويًا، وله الطيف نفسه المضاد للفطور. تظهر كميات قليلة من الدواء الأساسي في البول، ولذلك فلا حاجة لإنقاص كمية الجرعة عند مرضى القصور الكلوي. تتضمن التأثيرات الجانبية الغثيان والإقياء والاندفاعات الجلدية (خاصة عند المرضى المنطيين مناعياً) وتصل اليوتاسيوم وارتفاع الضغط والوذمة والسعال. يجب تجنب استعماله عند الحوامل، وهو يثبط استقلاب الكثير من الأدوية من بينها مضادات الفطور القموية والستاتينات والكوينيدين، تزيد محفزات جلمة السيوكروم P450 من استقلاب الإيتراكونازول.

F. Voriconazole

يتميز الفوريكونازول Voriconazole بكونه مضاداً فطرياً واسع الطيف، وهو متوفر للإعطاء الوريدي والشموي، وله توافر حيوي بنسبة 96%، وقد ثبتت فعاليته في معالجة الرشاشيات الغازية ويبدو أنه قد حل محل الأمفوتريسين كدواء مختار لذلك، كما أنه فعال ضد الأخماج الخطيرة بذراري *Boedoesporium Apiospermum* و *Fusarium*. يستتلع الدواء النفوذ إلى النسيج بشكل جيد بما فيها الجملة العصبية المركزية، ويتم إمراحه عبر الاستقلاب بواسطة إنزيمات السايوكروم P450: 2C9 و 2C19 و 3A4، وإن العدد الكبير للتداخلات الدوائية الناجمة عن استقلابه بالإنزيمات الكبدية المتعددة قد يحد من استعماله. التأثيرات الجانبية مشابهة لتلك التي تحدث مع الأزولات الأخرى. وقد تحدث اضطرابات بصرية عابرة خلال ثلاثين دقيقة من تناول الجرعة وهي إحدى المشاكل التي ينفرد بها عن غيره من الأزولات.

G. Posaconazole

هو مضاد فطري جديد واسع الطيف، ويعطى عبر الفم. بنيته الكيميائية مشابهة لتلك التي لإيتراكونازول. تمت الموافقة على استعماله في 2006 للتوقاية من أخماج المبيضات والرشاشيات عند المرضى مضطحي المناعة جداً وللمعالجة داء المبيضات الفموي البيلومفي. ويسبب طيف فعاليته فيمكن استعماله في معالجة الأخماج الفطرية التي تسببها أنواع *Mucor* و *zygomycetes* الأخرى. وحتى اليوم لا يوجد دواء آخر لمعالجة أخماج *zygomycetes* سوى مستحضرات الأمفوتريسين B. وإجمالاً، يعد البوزاكونازول جيد التحمل، والتأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي المشاكل الهضمية (غثيان، إقياء، إمساك، ألم بطني) والصداع. وكما هي الحال مع الأزولات الأخرى فإن البوزاكونازول يمكن أن يسبب ارتفاعاً في اختبارات وظائف الكبد (ALT و AST). كما تم الإبلاغ عن حدوث حالات نادرة من الملائمة الانحلالية البوريميائية وفرقرية نقص الصفائح الخثرية والانصبام الرئوي وذلك عند المرضى الذين يتناولون في نفس الوقت بوزاكونازول مع سايكليسيورين أو تاكروليموس (لتدبير الرفض في زرع الأعضاء). ونظراً لكون البوزاكونازول يشبه الإنزيم 3A4 من السايوكروم P450 فإنه قد يزيد من تأثير وسمية الكثير من الأدوية بما فيها السايكلوسبورين

البوليف	الكيتوكونازول	فلوكونازول	فوريكونازول	بوزاكونازول
الطيف	ضيق	واسع	واسع	واسع
طريق/طرق الإعطاء	فموي	فموي/وريدي	فموي/وريدي	فموي
نصف العمر (ساعة)	9-6	30	6-24	20-66
النفوذ للسانال الدماني الشوكي	لا يوجد	موجود	يوجد	يوجد
الإفراج الكلوي	لا يوجد	موجود	لا يوجد	لا يوجد
التداخل مع الأدوية الأخرى	كثير	أحياناً	كثير	كثير
تنظيف اعطفاك الستيرويدات الستيرويدية	يعتمد على الجرعة	لا تنظيف	لا تنظيف	لا تنظيف

الشكل 12.35

ملخص لبعض الأدوية الأولية الشائعة لنمو الفطريات.

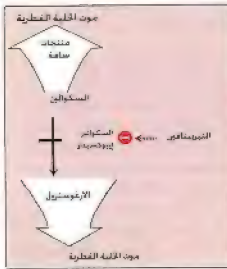
والتاكروليموس والميسروليموس. يمنع استعمال البوزاكونازول مع قلوانيات الإزغوت والبيموزيد والكوينيدين. وحتى يكون البوزاكونازول فعالاً فإنه يجب أن يعطى مع وجبة كاملة أو مع مستحضرات غذائية. وتغطي الجرعة بشكل يومي في معالجة داء المبيضات الفموي البلعومي. أما في الوقاية من أخماج المبيضات والرشاشيات فيجب إعطاؤه ثلاثة مرات في اليوم. الشكل 35-12 يلخص مضادات الفطور الأزولية.

H. عائلة Echinocandins

(anidulafungin و micafungin و anidulafungin)

1. **كاسوفانجين**: هو أول أدوية عائلة Echinocandins المضادة للفطور، وتتدخل أدوية هذه العائلة في تركيب الجدار الخلوي الفطري عن طريق تثبيط (1,3)-D-glucan مؤدية إلى انحلال وموت الخلية. يتخصص طيف هذا الدواء بذراري الرشاشيات والمبيضات. وهو دواء غير فعال عبر أنطريق الفموي ويرتبط بشكل كبير ببروتينات المصل وعمره النصفي يتراوح بين 11-9 ساعة. ويستقلب بشكل بطيء عبر الكلى والأسئلة N. يتوزع إلمراح الدواء بشكل متساو على الطريقتين الكلوية والبرازية. تتضمن التأثيرات الضائرة الحمى والطفح والغثبان والتهاب الوريد. يحدث التوهج ربما نتيجة لتحرر الهيستامين من الخلايا البدينة. يجب أن لا يعطى الدواء مع السايكلوسبورون. وهو يعتبر الخط العلاجي الثاني للمرضى الذين فشلت معالجتهم أو لا يستطيعون تحمل الأمفوتريسين B أو الإيتراكونازول.

2. **ميكافانجين وأنيذولافانجين**: هما الدواءان الجديان من عائلة Echinocandins المضادة للفطور. وكما هي الحال مع الكاسوفانجين فهما غير فعالين عن طريق الفم ويعملان فقط بالشراب الوريدي ولهما تأثيرات جانبية يتواسطها الهيستامين. ولكلا الدواءين فعالية متماثلة ضد المبيضات، ولكن الفعالية في معالجة الأخماج الفطرية الأخرى لم تثبت بعد. كما أنهما لا يشكلان ركيزة لإنزيمات السايكروم P450 وليس لهما أية تداخلات دوائية.



الشكل 35-13
آلية تأثير التيربينافين.

III. الأدوية المضادة للأخماج الفطرية الجلدية

تدعى الفطور التي تسبب أخماجاً جلدية سطحية بالأخماج الفطرية الجلدية Dermatophytes. وغالباً ما تدعى الفطارات الجلدية الشائعة، مثل السعفة Tinea، بـ Ringworm. ولكن هذه تسمية خاطئة لأن الفطور هي سبب الضج وليس الديدان.

A. تيربينافين Terbinatine

هو الدواء المختار في معالجة الفطارات الجلدية ولا سيما الظفرية. وهو جيد التحمل، ويتطلب مدة معالجة أقصر. وهو أكثر ضالية عن الإيتراكونازول أو التريبسوفونين.

1. **آلية الفعل**: يثبط التيربينافين إنزيم Squalene Epoxidase الفطري، فيفص تركيب الإرغوستيرول (الشكل 35-13) ويتراكم السكوالين إلى درجة السمية مما يؤدي إلى موت الخلية الفطرية. ملاحظة: تحتاج إلى مستويات عالية التيربينافين لتثبيط Squalene Epoxidase البشري - أحد الإنزيمات المسؤولة عن تركيب الكوليسترول.

2. **الطيف المضاد للفطور**: هذا الدواء بشكل رئيسي قاتل للفطر، ولكن الفعالية المضادة للفطر محصورة بالفطور الجلدية والمبيضات البيض. وتتطلب علاجاً طويلاً - حوالي 6 أشهر - ولكنه أقصر بكثير من فترة المعالجة بالتريبسوفونين.

3. **التحرائك الدوائية**: الدواء فعال بالمثريق الفموي. مع أن نواظره الحيوي فقط 90% بسبب الاستقلاب بالمرور الأولي الكبدي. لا يتحسن الامتصاص كثيراً بوجود



الشكل 35-14
طريقة إعطاء ومصدر التيربينافين.



الشكل 15.35

تثبيط الانقسام بواسطة الغريسوفولفين.



الشكل 16.35

خفيمز جملة السيبتوكروم P450 الكبدي بواسطة الغريسوفولفين.

المعلم. يرتبط الدواء بنسبة 99% ببيروتينات البلازما، ويتوضع في الجلد والأظافر والشعر كما ويتجمع في حليب الثدي ولذلك يجب ألا يعطى للمرضعات. إن نصف العمر الحيوي الطويل المقدّر بحوالي 200-400 ساعة قد يكون ناجماً عن التحرر البطيء من هذه الأنسجة، يستقلب التيرينافين بشكل كبير قبل إطراره الكلوي (الشكل 14-35). وتتقصّص تصفية عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية المعتدل أو التثمع الكبدي.

4. **التأثيرات الضائرة:** أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً هي الاضطرابات الهضمية (إسهال، غمغ، غثيان) وقد تترافق مع صداع وطفح جلدي. لقد سجلت حالات حدث فيها اضطراب رؤية وتذوق، بالإضافة إلى ارتفاع عاير في مستويات إنزيمات الكبد. تتراجع جميع التأثيرات الضائرة بعد إيقاف تناول الدواء. يسبب التيرينافين سمية كبدية وتقصّص عدلات بشكل نادر جداً. ولا يبدو أن هذا الدواء لا يتقصّص تصفية الأذوية الأخرى مع أنه يستقلب بشكل كبير. يتقصّص الريفامبين المستويات الدموية لهذا الدواء، بينما يزيد السيميبتدين.

B. غريسوفولفين Griseofulvin

حل هذا الدواء محل التيرينافين على نحو كبير في معالجة الأخماج الفطرية للأظافر. يتطلب العلاج بهذا الدواء من 12-6 شهراً، وهو دواء مثبط للفطر ويسبب العديد من التداخلات الدوائية الخطيرة، يترافق في الأنسجة العاوية على كيراتين حديث التشكل حيث يخرب فيها مغازل الانقسام فيثبط انقسام الفطر. تعتمد مدة المعالجة على معدل تجدد خلايا الجلد أو الأظافر، وهناك مستحضرات بطورية فائقة الفعولة تمتاز بامتصاصها الهضمي الجيد، ويزداد الامتصاص عند أخذ وجبات غنية بالدهن. يحفز هذا الدواء جملة السيبتوكروم P450 (الشكل 16-35)، كما يزيد معدل استقلاب عدد من الأدوية كمضادات النخثر. وقد يفاقم البورفيريا المتقطعة، ويجب تجنب المشروبات الكحولية خلال فترة العلاج لأن الغريسوفولفين يعزّز التأثيرات السمية للكحول.

C. نيساتين Nystatin

وهو عبارة عن مضاد حيوي بوليوني ويتشابه في تركيبه وفعاليته الكيميائية وآلية تأثيره والمقاومة ضدّه مع الأمفوتريسين B. ونظراً لسميته الجهازية يقتصر استعماله على معالجة الأخماج الموضعية بالمبيضات، امتصاصه الهضمي مهم، ولا يعطى أبداً عبر الطريق الخلالي، وإنما يعطى كدواء فموي لمعالجة داء المبيضات الفموي، يمكن قياس الكميات المطروحة في البراز بشكل تقريبي. التأثيرات الجانبية نادرة يسبب قلة امتصاصه لكن قد يحدث غثيان وإقياء نادراً.

D. ميكونا زول Miconazole والأدوية الموضعية الأخرى

إن كلا من الميكونازول والكلوتريمازول والثيوتوكونازول والتيركونازول Terconazole من الأدوية الفعالة موضعياً والتي تعطى نادراً جداً عبر الحقن بسبب سُميتها الشديدة، وآلية تأثيرها ومطيفها المضاد للفطور يشبهان الكيتوكونازول. يترافق الاستعمال الموضعي بحدوث التهاب جلد بالتماس وتهيج في الفرج ووذمة. الميكونازول هو مثبط قوي لاستقلاب الوارفارين ويسبب نزوفاً عند المعالجين بهذا الدواء المضاد للفطر حتى عندما يستعمل الميكونازول موضعياً، ولا يوجد فرق كبير في التحسّن المويري لدى استخدام أي من الأزولات أو النيساتين في معالجة التهاب الفرج بالمبيضات البيض.

أسئلة للنراصة

اختر الجواب الأفضل

- 1.35. شاب بعمر 25 سنة مصاب بالإيدز يشكو من حرارة 102 ف وصداع شديد في الأسبوع الماضي. وأيدي تلوين المائل الدماغني الشوكي بالحبر الهندي المستخفيات المستحقة، يتم قبوله في المستشفى وعولج بـ:
- A. أمفوتريسين B وريدي مع فلوكونازول.
- B. كيتوكونازول فموي.
- C. حقن أمفوتريسين B داخل السحايا.
- D. فلوكونازول فموي.
- E. أمفوتريسين B وريدي مع كيتوكونازول.

- 2.35. خضع رجل عمره 30 سنة لعملية زرع قلب ووضع على معالجة مثبطة للمناعة بالسايكلوسبورين، فتطور لديه خُمج بالمبيضات البيض، وعولج بالكيتوكونازول. لماذا تعد هذه المعالجة سيئة؟
- A. لأن الكيتوكونازول غير فعال ضد المبيضات.
- B. لأن الكيتوكونازول يتفاعل مع السايكلوسبورين فيوقف تأثيره.
- C. لأن للكيتوكونازول سمية محتملة على القلب.
- D. لأن الكيتوكونازول يثبط جملة السيكلوسبوريم P450 والتي تعطل السايكلوسبورين.
- E. لأن الكيتوكونازول يسبب تندي وينقص الرغبة الجنسية عند الرجال.

- 3.35. شاب رياضي عمره 22 سنة مصاب بقدم الرياضي، عولج بدواء دون وصفة طبية بدون نجاح يذكر. وتبين خلال الفحص أن سرير الظفر كلا الإبهامين مخموجان. أي من المعالجات التالية هو الأكثر ملاءمة لعلاج هذا المريض؟

- A. كاسبوفانجين Caspofungin
- B. فلوكونازول Fluconazole
- C. غريسوفولفين Griseofulvin
- D. ناستاتين Nystatin
- E. تيرينافين Terbinafine

الجواب الصحيح: C يعتبر إعطاء الأمفوتريسين B داخل السحايا الطريقة الأكثر فعالية لعلاج التهاب السحايا بالمستخفيات. وعلى الرغم من فعالية الأمفوتريسين B الوريدي إلا أن إضافة الفلوساييمون قد لا تكون مفصلة بسبب سميته جاء نفي العظم. كما أن إعطاء الكيتوكونازول الفموي خيار خاسر بسبب عدم قدرته على العبور إلى السائل الدماغني الشوكي. ومع أن الفلوكونازول فعال جداً ضد المستخفيات المستحقة وتضيقه الجهد للسائل الدماغني الشوكي فإن الطيف الفموي يستخدم مضاداً في المعالجة المثبتة المزمنة وليس كعلاج لالتهاب السحايا. أما مشاركة الأمفوتريسين B والكيتوكونازول فسيئة جداً لأن الكيتوكونازول يعطل وظيفة الغشاء الخلوي وبالتالي يمنع تأثير الأمفوتريسين B عليه.

الجواب الصحيح: D الكيتوكونازول فعال ضد المبيضات ولكنه لا يتداخل مع السيكلوسبورين وليس له سمية قلبية. وبما أن الكيتوكونازول يثبط جملة السيكلوسبوريم P450 الكبدية والتي تعطل السايكلوسبورين فلذلك سيتعرض المريض لمخاطر زيادة سمية السيكلوسبورين. ومع أن الكيتوكونازول يسبب تندياً وينقص الرغبة الجنسية فلا يعتبر هذا مثار قلق حقيقي.

الجواب الصحيح: E إن التيرينافين هو الدواء المختار لمعالجة الأخماج الجلدية بالفطريات. وأنه قابل للفطر فهو يحتاج كد معالجة قصيرة مقارنة مع الفريسيوفولفين ولا توجد له تداخلات توائية يمكن أن تمنع الأخماج الجلدية للفوكوبارول ولكن يحتفظ بهذا الدواء لمعالجة الأخماج الجهاية الأخطر ولا يعتبر التيسكان والكاسبوفانجين خيارين في علاج الأخماج الجلدية.

الأدوية المضادة للأوالي Antiprotozoal Drugs

١. نظرة عامة

الإصابة بأخماج الأولي شائعة بين قاطني البلدان النامية في المناطق المدارية وتحت المدارية حيث يقل الاهتمام بتطبيق الشروط الصحية ووسائل النظافة بالإضافة إلى الافتقار للقدره اللازمة للفضاء على توافل للمرض. لسوء الحظ ويسبب ازدياد السفر عبر مناطق العالم المختلفة لم تعد أخماج الأولي (الملاريا، الزحار، اللايشمانيا، المثقيبات، المشعرات، الجيارديا) محصورة بمناطق جغرافية معينة. ومما زاد من سوء السيطرة على هذه الأخماج كون العمليات الاستقلالية التي تجري داخل خلاياها قريبة جدا من تلك التي تحدث داخل الجسم البشري ويعتد أيضا عما يحصل داخل خلايا الجرايم بدائية النوى. ويسبب ذلك فإن معالجة أخماج الأولي أصعب من معالجة الأخماج الجرثومية، كما أنها تسبب تأثيرات جانبية سمية خطيرة عند المضيف، وخاصة على الخلايا التي تتمتع بفعالية استقلالية عالية كالخلايا العصبية والأنوية الكلبية والموعية والخلايا الجذعية في نقي العظم. معظم الأدوية المضادة للأوالي ليست سليمة عند العوامل. الشكل 1-36 يبين الأدوية المستخدمة لمعالجة الأولي.

٢. المعالجة الكيميائية للزحار الأميبي

الزحار الأميبي Amobic Dysentery هو الضخ الذي يصيب السبيل المعوي بسبب المتحول الزحاري الحال للنسج Entamoeba Histolytica. يمكن للمرض أن يكون حادا أو مزمنًا كما يمكن للمريض أن يظهر درجات مختلفة من هذا المرض تتراوح بين عدم وجود الأعراض إلى إسهال خفيف وصولًا إلى حدوث زحار صاعق. يوضع التشخيص بعزل المتحول من البراز الطازج. ولا توجه المعالجة فقط نحو المرضى العرضيين بل أيضا نحو الحملة الأعرضيين لأن المتحول الهاجع يمكن أن يسبب حمى مستقبليًا عند الحملة وقد يكون هذا مصدرا محتملا لانتقال العدوى لدى إلى الآخرين.

A. دورة حياة المتحول الحال للنسج

يتواجد المتحول الحال للنسج وبشكلين: الكيسات التي تستطيع العيش خارج جسم الإنسان، والأثروقات الغازية والتي لا تستطيع العيش خارج المضيف البشري. تدخل الكيسات من خلال الطعام أو الماء الملوثين بالبراز ثم تغير إلى لغة الأمعاء حيث تنحصر الأثروقات. الأثروقات بدورها تتضاعف وتكون أمام طريقتين: إما أن تغزو مخاطية الأمعاء الغليظة لتسبب تضرحات، أو تتقذى على البكتريا المعوية. (ملاحظة: أحد إستراتيجيات معالجة الإنتان الزحاري في لغة الأمعاء تكون بإضافة مضاد حيوي مثل التتراسكلين إلى خطة المعالجة والذي يؤدي إلى إنقاص الفلورا المعوية المصدر الرئيسي لغذاء المتحول الأميبي.) تحمل الأثروقات ببطء ضمن الأمعاء لتصل إلى المستقيم حيث تعود إلى الشكل الكيسي وتطرح في البراز. يمكن أن تؤدي الأعداد

الأدوية المضادة للأوالي

العلاجة الكيميائية المضادة للزحار الأميبي

Chloroquine
Dehydroemetine
Emetine
Iodoquinol
Metronidazole
Paromomycin
Tinidazole

العلاجة الكيميائية المضادة للمتشعرات

Artemisinin
Chloroquine
Mefloquine
Primaquine
Pyrimethamine
Quinine/Quinidine

العلاجة الكيميائية المضادة للمثقيبات

Benznidazole
Melarsoprol
Nifurtimox
Pentamidine
Suramin

العلاجة الكيميائية المضادة لللايشمانيا

Sodium stibogluconate

العلاجة الكيميائية المضادة للمثقيبات

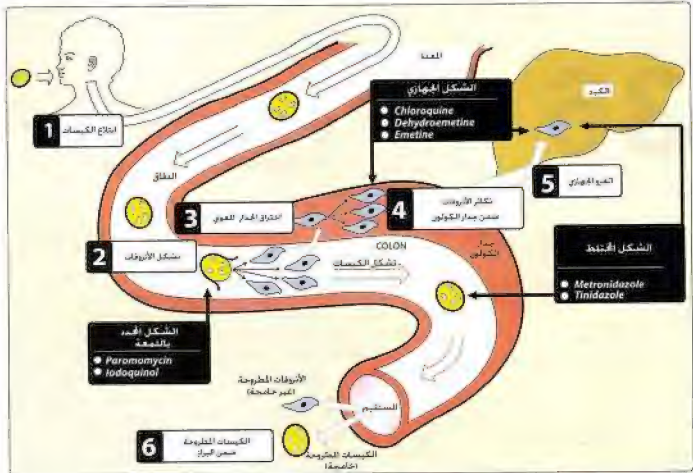
Pyrimethamine

العلاجة الكيميائية المضادة للجيارديا

Metronidazole
Nitazoxanide
Tinidazole

الشكل 1.36

ملخص للأدوية المضادة للأوالي



الشكل 2.36

يوضح دورة حياة المتحول الحال للنسج بما فيها أماكن تأثير الأدوية المضادة له.

الضخمة من الأتروفات الموجودة ضمن جدار الكولون إلى شَرُو جهازي كبير. يبين الشكل 2-36 دورة حياة المتحول الزحاري الحال للنسج.

B. تصنيف الأدوية المبيدة للمتحول الزحاري

تصنف الأدوية المستخدمة في علاج الإنسان الزحاري إلى أدوية تؤثر على المتحولات الموجودة في اللمعة، الأدوية الجهازية، والأدوية ذات التأثير المختلط (موضعيًا في اللمعة وجهازيًا). يعتمد التقسيم السابق على الموضع الذي يكون فيه الدواء فعالًا (الشكل 2-36). على سبيل المثال الأدوية التي تؤثر في اللمعة تقتل الطفيلي الموجود في لمعة المعى فقط، بينما تكون الأدوية الجهازية فعالة ضد المتحول الموجود في الجدار المعوي أو الكبد. وتكون الأدوية ذات التأثير المختلط فعالة ضد المتحول في اللمعة وفي الجدار والكبد، مع أن تراكيدها في اللمعة قليلة جدًا بحيث لا تكفي كعلاج مفرد.

C. مبيدات المتحول ذات الفعل المختلط (ميترونيديازول وتينيدازول)

1. ميترونيديازول هو مركب نيتروميديازول، وهو المختار من بين مبيدات المتحول ذات الفعل المختلط. (ملاحظة: يستخدم الميترونيدازول بشكل واسع أيضًا لمعالجة أخماج الجيارديا لأميليا وداء المشعرات المهبليّة والمكسورات اللاهوائية والعصيات سلبية الغرام اللاهوائية (كذرازي العصويات Bacteroides species)). كما يعتبر



الشكل 3.36
طريقة إعطاء وإطراح الميثرونيدازول.

الميثرونيدازول الدواء المختار لعلاج التهاب الكولون الغشائي الكاذب والذي تسميه عصيات المطثيات الصعبة اللاهوائية إيجابية الغرام، وكذلك في علاج الخراجات الدماغية التي تسببها هذه المكروبات.

أ. آلية الفعل: تملك بعض الأولي الطليقية اللاهوائية (ومن ضمنها المتحول) بروتينات ناقلة للإلكترون، مشابهة للفيروكسين، ذات فعالية أكسدة-إرجاع منخفضة، وتشارك هذه البروتينات في التفاعلات الاستقلابية لنزع الإلكترون. تستطيع مجموعة الثغرات في الميثرونيدازول أن تمارس دور الآخذ للإلكترون مشكلة معقدات مرجعة سامة للخلية إذ ترتبط بالبروتينات واث DNA مسببة موت الخلية.

ب. الجرارة الدوائية: يمتص الميثرونيدازول بشكل كامل وسريع بعد إعطائه عبر الطريق الفموي (الشكل 3-36). [ملاحظة: عند معالجة الزحار الأميبي فمن الغالب أن يعطى الميثرونيدازول مع أدوية أخرى تؤثر في اللمعة مثل Iodoquinol و Paromomycin. تؤمن هذه المشاركة معدلات شفاء تفوق 90%]. يتوزع الميثرونيدازول جيداً في نسيج الجسم وسوائله، ويمكن أن نحصل على مستويات علاجية في السائل المهبلي والسائل المنوي والغالب يحلبي الشدي وكذلك في السائل الدماغي الشوكي. يعتمد استقلاب الدواء على الأكسدة الكبدية للسلسلة الجانبية لجزء الميثرونيدازول وذلك عبر إنزيم الأوكسيديز متعدد الوظائف mixed-function-oxidase. ومن ثم على إضافة حمض الفلوكورونيك. واعتماداً على ما سبق فإن المعالجة المرافقة بمحضرات لهذه الجملة الإنزيمية مثل الفينوباريتال تزيد معدل الاستقلاب. وبشكل معاكس فإن الأدوية التي تثبط هذه الجملة مثل السيميتيدين تخليط العمر النصفي البلازما للميثرونيدازول. يترافق الدواء عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية الشديدة، ويشرح الدواء الأصلي ومستقبلاته عبر الكلية.

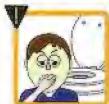
ج. التأثيرات الضائرة: تتعلق أكثر التأثيرات الجانبية خفيفاً بالسيل الهضمي وتتضمن الغثيان والإقياء والازعاج الشرسوفي والتشنجات البطنية (الشكل 3-36). غالباً ما يشعر المريض بطعم معدني في فمه. ومن التأثيرات الجانبية الأخرى الإصابة الفموية بالموثلياً، بالإضافة إلى حدوث مشكلات عصبية انسمامية نادرة كالدوخة أو الدوار أو الخدر أو التمل في الجهاز العصبي المحيطي. [ملاحظة تعد المشاكل الأخيرة من أسباب إيقاف العلاج.] وقد يحصل تأثير مشابه للديسوليفيرام Disulfiram إذا أخذ الميثرونيدازول مع الكحول.

د. المقاومة: على الرغم من وجود بعض ذراري المشعرات المقاومة لهذا الدواء فلا تعد مشكلة المقاومة للميثرونيدازول مشكلة علاجية.

2. تيفينيدازول: هو نيتروميدازول من الجيل الثاني، مشابه للميثرونيدازول من حيث طيف الفعالية والامتصاص والتأثيرات الضائرة والنشالات الدوائية. وقد تمت الموافقة على الدواء من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميركية في 2004 لمعالجة الزحار وخارجة الكبد الزحارية وداء الجيارديات وداء المشعرات. ولكنه كان يستعمل خارج الولايات المتحدة قبل ذلك بوقت. فعالية الدواء تشبه فعالية الميثرونيدازول، إلا أن مدة العلاج أقصر، ولكنه أعلى ثمناً من الميثرونيدازول.

D. مبيدات المتحولات الموجودة في اللمعة

بعد إتمام معالجة الزحار الغازي، في الأمعاء أو خارجها، ينبغي إعطاء دواء المؤثر في اللمعة مثل Iodoquinol و paromomycin و diloxanide furoate لعلاج حالة التواجد اللا مرضي للتعول.



المخدرات



الاضطرابات
الهضمية



الطعم المعدني

الشكل 4.36
التأثيرات الجانبية للميثرونيدازول.

1. **ايودوكوينول Iodoquinol** وهو عبارة عن 8-hydroxyquinolone halogenated وهو فعال في قتل المتحول الأميبي الحال للتسج حيث يؤثر على الأنزيمات والأوكاس ضمن اللعنة. من تأثيراته الجانبية: الطفح، الإسهال، اعتلال أعصاب محيطية معتمد على الجرعة كالتهاب العصب البصري في أحيان نادرة. ويجب تجنب العلاج طويل الأمد بهذا الدواء.

2. **بارومومايسين Paromomycin**: مضاد حيوي أمينوغلايكوزيدي، فعال في اللعنة فقط ضد المتحولات والبودة الشريطية لأنه لا يمتص بشكل كبير عبر المسبيل الهضمي. ويستخدم كعلاج بديل للمستغفيات المبوغة Cryptosporidiosis. وإضافة لتأثيره القاتل المباشر للمتحولات فهو يؤثر عليها بابتقاص الفلورا المعوية (الغذاء الرئيسي للمتجولات). ينتج تأثيره المباشر القاتل للمتحول عن إضعاف الغشاء الخلوي مسبباً تخرباً فيه. تمتص كميات قليلة من الدواء المعطى فمياً، وتطرح تلك الكميات الممتصة في البول. وتعتبر الضائقة الهضمية والإسهال من التأثيرات الضائرة الرئيسية.

E. مبيدات المتحول الجهازي

تقصد هذه الأدوية في معالجة خراجات الكبد وأحماج المتحول الغازية للجدار المعوي.

1. **كلوروكوين Chloroquine**: يستخدم هذا الدواء بالمشاركة مع الميترونيدازول والدايوكسانيد فيوروت لعلاج الخراج الكبدي الزحاري والوقاية منه. ومع أنها تقتل الأنزيمات الموجودة في الخراج الكبدي، ولكنها غير فعالة في علاج الزحار في اللعنة. هذا الدواء فعال أيضاً في علاج الملاريا.

2. **إيميتين ودي هيدروإيميتين Emetine and Dehydroemetine**: هما دواءان بديلان لعلاج الزحار الأميبي، وذلك عن طريق تثبيط تركيب البروتين من خلال منع إطالة السلسلة الببتيدية. الفتريق المفضل لإعطائهما هو الحقن العضلي. يتركز الإيميتين في الكبد حيث يبقى لمدة شهر بعد إعطائه كجرعة واحدة. يستلزم ويظهر بيمه ولذلك يمكن أن يتراكم في الأنسجة. عمره النصفى خمسة أيام. إن استعمال هذه الكلوريدات المستخرجة من شجيرة عرق الذهب (Ipecac) محدود بسبب تأثيراتها السمية (دي هيدرو إيميتين أقل سمية من الإيميتين)، ولذا يتطلب إعطاؤها مراقبة سريرية دقيقة للمريض. ويجب ألا تعطى لمدة تفوق 5 أيام. دي هيدرو إيميتين متوفر فقط على شكل بروتوكول دوائي جديد يقدم بواسطة مراكز CDC. من التأثيرات الجانبية تذكر حدوث ألم مكان الحقن، غثان عامر، سمية قلبية (على سبيل المثال: لانظميات، قصور قلب احتقاني)، ضعف عصبي عضلي، دوخة، انتفاخات جلدية. يبين الشكل 5-36 ملخصاً لمعالجة الزحار الأميبي.

III. المعالجة الكيميائية للملاريا

الملاريا مرض خُمجي حاد تسببه أربع ذراري من المتصورات Plasmodium. يتمثل هذا الطفيلي إلى الإنسان عبر عضنة أنثى بعوض الـ Anopheles والتي تنشط في مناطق المستنقعات الرطبة، إن أكثر الذراري خطيرة هي المتصورات المنجلية Plasmodium falciparum والتي تسبب مرضاً صاعقاً ذا سير سريع وحاد ويمتاز بحضارة مرتفعة ومستمرة وهيوط ضغط انقباضي وارتفاع عدد الكريات الحمر الشديد والشفاء والذي يترافق مع تورم واحمرار في الأطراف)، ويمكن أن يتقود هذا الخمج إلى انسداد الشعيرات الدموية وبالتالي الموت إذا لم تتوفر المعالجة بدون تأخير. أما المتصورات

الأعراض السريرية	الدواء
الحماض للكربونات تقرح الغرغرين	الايودوكوينول أو البارومومايسين
إسهال/زحار الشكل خارج المعوي	الميترونيدازول مع الايودوكوينول أو البارومومايسين
خراج الكبد بالمتحول الزحاري	الكلوروكوين مع الميترونيدازول أو البارومومايسين

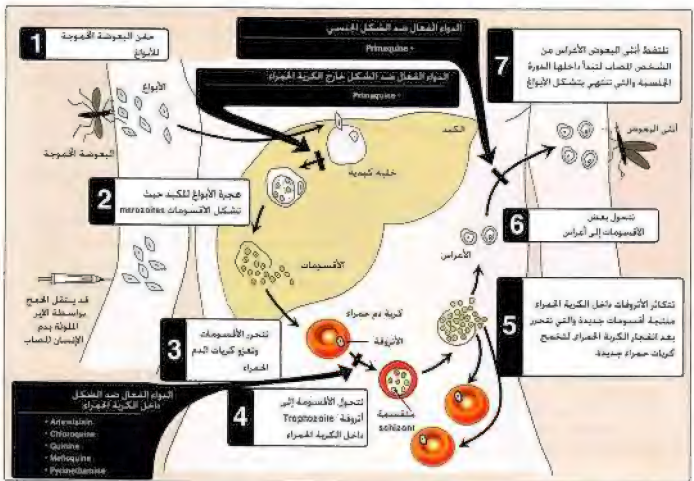
الشكل 5.36

بعض الخيارات العلاجية المستخدمة للتعامل على الخمج بالمتحول الزحاري.

النشيط *Plasmodium Vivax* شسب مرضاً معتدلاً، بينما تعتبر المتصورات الملارية *Plasmodium Malariae* شائعة في كثير من المناطق المدارية، على عكس المتصورات البيضية *Plasmodium Ovale* التي نادراً ما تشاهد. لقد قادت المقاومة المكتسبة للبعوض ضد المبيدات الحشرية إلى جانب مقاومة الطفيلي للأدوية إلى تحديات علاجية وخاصة في علاج المتصورات المنجلية.

A. دورة حياة طفيلي الملاريا

عندما تقوم البعوضة الجاملة للدمج بلدغ الجلد فإنها تحقن أبواغ المتصورات في المجرى الدموي (الشكل 36-4)، وتهاجر هذه الأبواغ عبر الدم إلى الكبد حيث تشكل هناك بلى شبيهة بالكيسات تحوي آلاف الأقسامات، [ملاحظة: يعتمد التشخيص على التحديد المخبري لهوية الطفيلي في كريات الدم الحمراء بواسطة لطاخات دموية محيطية]. وعند تحرر هذه الأقسامات تغزو كل واحدة منها كرية دموية حمراء وتصبح أنزوفة *Trophozoite* وتعتمد على الخضاب كغذاء، تتكاثر الأنزوفات داخل الكريات وتعطي الأقسامات من جديد. وفي النهاية تتمزق الكريات المخموجة محزنة الهيم والأقسامات التي تتابع وتهاجم كريات حمراء أخرى. [ملاحظة:



الشكل 6.36

دورة حياة طفيلي الملاريا، المتصورات المنجلية، مع مواضع تأثير الأدوية المضادة للملاريا.



الشكل 7.36
طريقة إعطاء وإطراح البريماكوين.

هناك طريق آخر، فقد تصبح الأقسومات المتحررة أغراساً Gametocytes لتتقل من قبل البعوض عندما يلدغ الإنسان المموج. وعند هذه النقطة تبدأ دورة حياة جديدة يتحول الأعراس إلى بوائغ في جسم البعوضة. تتعلق فعالية المعالجة الدوائية بأنواع المتصورة الخامجة ومرحلة دورة حياتها، والجداول 36-6 يلخص دورة حياة الطفيلي وأماكن التدخلات العلاجية.

B. مبيد المتقسمات النسيجية: بريماكوين Primaquine

البريماكوين هو 8-أمينوكوينولين والذي يبيد الأشكال البدئية خارج الكريات الحمر لمتصورات المنجليّة والنشيط، والأشكال الثانوية خارج الكريات الحمر للبرداء التناكسة (المتصورات النشيطة والبيضوية). [ملاحظة: البريماكوين هو الدواء الوحيد الذي يؤدي إلى شفاء جذري للملاريا النشيطة والبيضوية والتي قد تبقى في الكبد بعد شفاء الطور الدموي للمرض، كما يخرّب الدواء الأشكال الجنسية (الأعراس Gametocytes) لأنواع الأربعة من المتصورات في البلازما، ويساهم أيضاً في منع نضج هذه الطفيليات في البعوض، وبذلك يكسر حلقة انتقال هذا الطفيلي. (ملاحظة: البريماكوين ليس فعالاً لمعالجة الطور داخل الكرية الحمراء للملاريا ولهذا السبب فثانياً ما يستخدم بالتشارك مع مبيدات المتقسمات الدموية مثل الكلوروكوين، الكوينين، الميفلوكوين أو اليفيرميثامين].

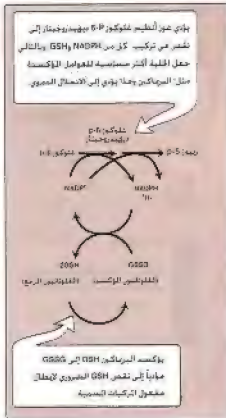
1. آلية الفعل غير مفهومة بشكل كامل، ولكن يعتقد بأن مستقبلات هذا الدواء تعمل كمؤكسدات تمارس دوراً مبيداً على المتقسمات بالإضافة إلى كونها مسؤولة عن التأثيرين السامين لهذا الدواء وهما: الانحلال الدموي وتشكيل خضاب الدم المبدل Methemoglobinemia.

2. الحرائك الدوائية، يمتص هذا الدواء بشكل جيد بالطريق الفموي، ولا يتركز بالأنسجة، ويؤكد بسرعة إلى عدة مركبات على رأسها الشكل منزوع الأمين من الدواء. حتى الآن، لم يعرف المركب المسؤول عن الفعالية للمبيد للمتقسمات، أما المستقبلات فتظهر في البول (الشكل 7.36).

3. التأثيرات الضائرة: قليلة الحدوث باستثناء فقر الدم المحرض بالدواء وذلك عند المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من إنزيم غلوكوز-6-P-فوسفات ديهيدروجيناز (الشكل 8.36). تضم التأثيرات السمية الأخرى والتي تصادف عند إعطاء الدواء إجهادات كبيرة، انزعاجاً بطنياً وخاصة عند إشراكه مع الكلوروكوين (مما قد يؤثر على متابعة المرضى)، و Methemoglobinemia بشكل قليل، يندر حدوث نقص وتدرع المحييات باستثناء المرضى المصابين بالذئب أو التهاب المفاصل، حيث يفاهم هذان المرضان حدوث هذين التأثيرين غير المرغوبين، يمنع استعمال البريماكين أثناء الحمل، يمكن لكل سلالات المتصورات أن تشكل مقاومة ضد هذا الدواء.

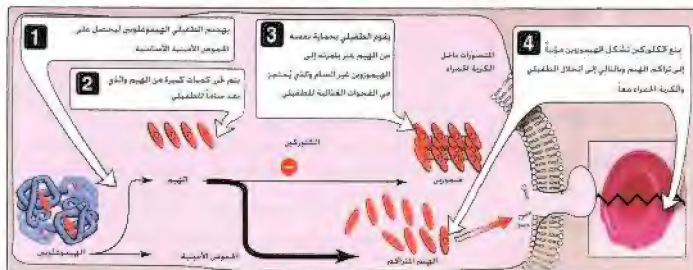
C. مبيدات المتقسمات الدموية: كلوروكوين Chloroquine

الكلوروكوين هو مركب صناعي من 4-أمينوكوينولين والذي عُد حجر الأساس في معالجة البرداء، وهو الدواء المختار لمعالجة المتصورات المنجليّة داخل الكريات الحمراء باستثناء بعض اندراري المقاومة. وهو أقل فعالية ضد المتصورات النشيطة، وعالي النوعية باستهدافه الأشكال اللاجنسية للمتصورات، كما أنه فعال في علاج الإنسان بالمتصور المزحري خارج الفموي. [ملاحظة: إن التأثير المضاد للالتهاب للكلوروكوين يفسر استخدامه أحياناً لمعالجة التهاب المفاصل الرثياني والذئب



الشكل 8.36

خطوات حدوث فقر الدم الانحلالي المحرض بالبريماكوين.



الشكل 9.36



الشكل 10.36
طريقة إعطاء وإخراج الكلوروكوين.

الجماعي، الشرحي: [

1. **آلية الفعل:** مع أن الشرج الدقيق للألية التي يفتل بها الكلوكرين المتصورات لا تزال غير كاملة، إلا أن الآليات التالية أساسية في التأثير المبيد للدواء (الشكل 36-9). فبعد عبور الكلوكرين لغشاء الكرية الحمراء والمتصورة، يتجمع هذا الأساس الضعيف (الكلوكرين) في جويئات المتصورة الغذائية ذات الوسط الجامع *Acidic Food Vacuole* وذلك بواسطة المبيدة الأيونية *Ion Trapping* بشكل أساسي، حيث يقوم المظلي في الجويئات الغذائية بهضم هيموغلوبين خلايا المضيف للحصول على الصفائح الأيونية الأساسية. ولكن عمالة الهضم هذه تحرر كميات كبيرة من الهيم المنحل *Ferriprotoporphin IX* وهو سام للطفيلي، والمظلي يحمي نفسه من هذا السم بيلمره الهيم إلى هيموزين *Hemozoin* (صباغ) والذي يحتجز داخل الجويئات الغذائية. ثم يرتبط الكلوكرين بشكل نوعي بالهيم مانعاً بذلك بلمرته مع الهيموزين، فينتج عن ذلك تراكم الهيم وارتفاع *pH* فيوزيان إلى تحريم مؤكسد للأغشية الخلوية ويأثني إلى انحلال المتصورة وكرية الدم الحمراء. وأخيراً، تعتبر القدرة على الارتباط بالهيم ومنع بلمرته الخطوة الحاسمة في القضاء على المتصورات وقد تمثل آلية الفعل المشتركة التي تمارسها المركبات الدوائية المختلفة كالكلوكرين، الكينيدين والمولوكوين.

2. **الحراك الدوائية:** يمتص الكوكورين بسرعة وبشكل كامل عبر الطريق الفموي، يمكن تشفاء المرض أن يعالج لمدة 4 أيام. يتركز الدواء في الكريات الحمر والكبد والطحال والكلية والرئة والأنسجة الحافية على الميلانين. بالإضافة لكريات الدم البيضاء، وبهذا يملك الدواء حجم توزيع كبيراً جداً، كما ويبقى الكوكورين في الكريات الحمراء (انظر آية الفعل). يستطيع هذا الدواء اختراق المشيمة ويعبر الحاجز الدماغي الدموي. وتقوم الإنزيمات المؤكسدة الكبدية مختملة الوظيفة بنزع الكليل الكوكورين، ولكن بعض المتغيرات الاستقلابية تحفظ بفعاليتها المضادة للملاريا. يبلّح الدواء ومستقلباته غالباً في البول بشكل رئيسي (الشكل 36.11). ويزداد معدل الإخراج عند تحمض البول.

التأثيرات الهضمية



التأثيرات الجلدية



الصداع



تشوش الرؤية



الشكل 11.96

بعض التأثيرات الجانبية الشائعة التي يسببها الكلوروكوين.

3. **التأثيرات الضائرة:** هي قليلة جداً عند استعمال جرعات منخفضة من الدواء، ولكن يمكن أن يحدث العديد من التأثيرات السمية عند إعطاء جرعات عالية منه مثل: الانزعاج الهضمي والحكة والصداع واضطرابات الرؤية (الشكل 12.36). [ملاحظة: يجب إجراء فحص عيني روتيني.] كما قد يلاحظ زوال لون سرير الظفر والأغشية المخاطية عند الاستخدام المزمن. يجب إعطاء الدواء بحذر عند المصابين باضطراب وظائف الكبد أو المشاكل الهضمية الشديدة أو الأمراض العصبية أو الدموية. يمكن أن يسبب الكلوروكوين تغيرات تخطيطية في القلب، لأنه يملك تأثيراً مشابهاً للكينيدين. كما يمكن أن يفاقم التهاب الجلد الناجم عن المعالجة بأملاح الذهب أو الفينيل بوتازون. [ملاحظة: يجب تجنب إعطائه لمرضى الصدف أو البورفيريا بسبب إمكانية إحداثه لهجمة حادة.]

4. **المقاومة:** لقد أصبحت مقاومة المتصورات للأدوية المتوفرة حالياً مشكلة طبية خطيرة في أفريقيا وآسيا ومعظم المناطق في أمريكا الوسطى والجنوبية. ويظهر هذا جلياً بالتغيرات المورثة المتعددة التي حدثت عند بعض ذراري المتصورات المنجلية والتي أدت إلى إحداث مقاومة شديدة للأدوية. [ملاحظة: عند وجود متصورات مقاومة للكلوروكوين يجب أن يتألف العلاج من مشاركة فعوية بين الكوينين والبيريميثامين بالإضافة لسلفوناميد مثل سلفادوكسين (Sulfadoxin).]

D. مبيد المتقسمات الدموية: الميفلوكوين Mefloquine

يمرّش الميفلوكوين بكونه دواء واعداً وفعالاً يقدّمه في تثبيط والشفاء من سلالات المتصورات المنجلية المقاومة للعديد من الأدوية، ومع أن آلية تأثيره لا تزال موضع بحث، إلا أنه يخرب غشاء المتصورة، تماماً كما يفعل الكوينين. وقد تم تحديد سلالات مقاومة له. يمتص الدواء بشكل جيد عبر الطريق الفموي ويتركز في الكبد والرئة، وله عمر نصف طويل (17 يوماً) بسبب تركزه في أنسجة مخلفة وذورانه المستمر عبر الجملتين المعوية والكبدية والمعوية المعيدة. يخضع الدواء للاستقلاب بشكل كبير ويترشح في البراز بشكل رئيسي. تتراوح تأثيراته الضائرة عند تناول جرعات عالية بين الغثاين والإقياء والدوام إلى عدم التوجه والهلاوس والاكتئاب. قد تحدث شدوذات في مخطط كهربية القلب وتوقف قلب عند إعطائه مع الكوينين أو الكينيدين في آن واحد.

E. مبيد المتقسمات الدموية: الكوينين والكوينيدين Quinine and Quinidine

يتداخل الكوينين ومركبة المتجائز Stereoisomer، الكينيدين، في بلورة جزئي الهيم مؤدياً إلى موت طفيلي المتصورة داخل الكرية الحمراء. يحتفظ بهذين الدوائين في حالات حدوث أحماج شديدة وكذلك للقضاء على ذراري المتصورات المقاومة للأدوية الأخرى مثل الكلوروكوين. يعطى الكينين فموياً ويتوزع بشكل جيد في الجسم ويستطيع اختراق المشيمة والوصول إلى الجنين، وتتقص قلونة البول إطراره. إن التأثير الضائر الرئيسي للكوينين هو التسمم بالكينين Cinchonism وهو متلازمة تسبب: الغثاين والقيء والمثئن الدوار. تكون هذه التأثيرات عكوسة، ولا تعد سبباً لإيقاف الدواء، ولكن يجب إيقاف تناول الكينين إذا كانت نتيجة اختبار كوميس إيجابية لأنه عندها يكون قد حدث فقر دم انحلالي، ومن بين التداخلات الدوائية مع الكينين تذكر: زيادة فعالية الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي وارتفاع مستويات الديجوكسين عند إعطائه بشكل متزامن مع الكينين. يتراجع امتصاص الكوينين عند وصفه مع مضادات الحموضة المحتوية على الألومنيوم، والكوينين دواء سام للجنين.

كل ذراري المتصورات ما عدا المتصورات التجلية لغاوسة للكلوركوين
Chloroquine
المتصورات التجلية الغامضة للكلوركوين
Quinine plus Pyrimethamine- sulfadoxine or Doxycycline or Clindamycin
Alternates: Mefloquine
الوفائية فقط من نفس النحج بالتصورات البيصضة والتصبغة
Primaquine
الوفائية من داء الملاريا
المناطق الانتقالية الحبيبية للكلوركوين
Chloroquine
المناطق انتقالية طفيفة للكلوركوين
Mefloquine
عند الحمل
Chloroquine or Mefloquine

الشكل 12.36

بعض الخيارات العلاجية الشائعة المستخدمة
في معالجة داء الملاريا والوفائية منه.



الشكل 13.36

ملخص عن داء المثقبيات.

F. مبيد المتكسفات الدموية؛ أرتيميسينين Artemisinin

يشق هذا الدواء من نبات Qinghaosu والذي يستعمل في الطب الصيني لعلاج الحمى والملاريا منذ أكثر من ألفي عام. ويتوفر هو أو أحد مشتقاته لعلاج الحالات الشديدة أو المعقدة على الأدوية المتعددة والتي تسببها المتصورات التجلية، تمارس تأثيرها المضاد للملاريا عبر إنتاج الجذور الحرة ضمن الجزيئات الأستائية للمتصورة بعد تحطيم حديد الهيم في الجسور الإندوبيروكسيدية وذلك ضمن الكرية الحمراء المخموجة. يعتقد أيضاً بأنها ترتبط بشكل تشاركي Covalently انتقائي ببعض بروتينات المتصورة مؤدية إلى تخریبها. تتوافر منه مستحضرات تعطى عن طريق الفم، المستقيم أو الحقن الوريدي، ولكن قصر عمره النصفى يعوق استخدامه في المعالجة الوقائية. يستقلب في الكبد وي طرح بشكل رئيسي عن طريق الصفراء. تتضمن التأثيرات الجانبية: الغثيان والقيء والإسهال ومع هذا فالدواء آمن بشكل واضح، يمكن أن تحدث سمية عصبية أو تطاول بالفترة QT عند أخذ جرعات عالية جداً من الدواء.

G. مبيد المتكسفات والبوغات الدموية: بيريميثامين Pyrimethamine

يستخدم مضاد الفولات، البيريميثامين، كمضاد للمتكسفات الدموية على نحو متواتر وذلك لإحداث شفاء كامل. كما أن له تأثيراً مضاداً للبوغات في معي البعض عندما يتلغم مع دم الإنسان النقي. هذا الدواء يشغل الإنزيم المرجع لثلاثي هيدرو الفولات في المتصورة وذلك بتركيز دوائية أخفض من تلك المبطلة للإنزيم نفسه الموجود في الثدييات، وإن هذا التبطيل يحرم المتصورة من رباعي هيدرو الفولات، وهو العامل التميم اللازم للتركيب الحيوي للبروتينات والبيريميدينات ولحدوث تحولات بنوية لعضوض أمينية معينة. يعد هذا الدواء فعالاً لوجده ضد المتصورات التجلية، ويستخدم أيضاً بالاشتراك مع السلفوناميد ضد المتصورات البردائية والمقوسات القديمة. عند حدوث فقر دم عرطل مع البيريميثامين فيجب معاكسته ب Leucovorin. يبين الشكل 12-38 بعض الأساليب العلاجية المستخدمة في الملاريا.

IV. المعالجة الكيميائية لداء المثقبيات Trypanosomiasis

يشير تعبير داء المثقبيات إلى اثنين من الأمراض المزمنة والمميتة الناجمة عن عدة أنواع من طفيليات المثقبيات Trypanosoma، وهما: مرض النوم الإفريقي ومرض النوم الأمريكي (الشكل 13-36). إن العضويات المسببة لداء النوم الإفريقي هي: المثقبيات البروسية الكعبية T. brucei gambiense و T. brucei rhodesiense البروسية المركزية مسببة التهابات حيث تعيش وتتمو بداية في الدم ثم تهاجم العصبية المركزية مسببة التهابات في الدماغ والنخاع الشوكي مما يؤدي إلى النيمومة Lethargy وهي العرض الرئيسي للمرض. وفي النهاية يحدث النوم المستمر. أما داء شاغاس (داء النوم الأمريكي) والذي يحدث في أمريكا الجنوبية، فيكون نتيجة الإصابة بالمثقبيات الكروزي T. cruzi.

A. الميلارسوبرول Melarsoprol

وهو دزنيخ ثلاثي التكافؤ، مشتق من أوكسيد الميزا سائل Mersalyl Oxide، ويستخدم استعماله في معالجة أخماج المثقبيات - وخاصة في المرحلة المتأخرة مع إصابة الجملة العصبية المركزية - وهو فعال لئد الطفيليات.

1. آلية الفعل: يتفاعل الدواء مع زمرة السلفهيدريل للمواد المختلفة بما فيها



الشكل 14.36
طريقة إعطاء وإطراح الميلارسوبورول.



الشكل 16.36
طريقة إعطاء وإطراح البنتاميدين.

الإنزيمات في كل من العضو المعرض والمضيف. قد تكون إنزيمات الطفيلي حساسة أكثر من إنزيمات الثديي (المضيف). وهناك دليل على أن خلايا الثدييات يمكن أن تكون أقل نفوذية للدواء وبالتالي تستطيع أن تتجنب تأثيراته السمية. وقد تتجم مقاومة المثقيبات للدواء عن نقص نفوذيته لها.

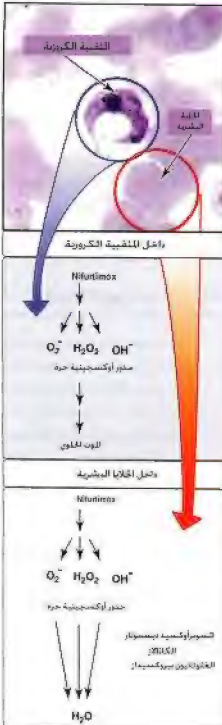
2 الحرائك الدوائية: يعطى الدواء عادة بشكل وريدي وبطيء بواسطة إبرة وقطعة، وذلك رغم امتصاصه من المسيل المعدي المعوي. يجب الانتهاء إلى عدم تسريبه للأنسجة المحيطة لأنه مهيج ومغزش جداً. تظهر التراكيز المناسبة المثقبات في السائل الدماغي الشوكي، وذلك بخلاف البنتاميدين الذي لا يدخل إلى السائل الدماغي الشوكي. ولهذا فإن الميلارسوبورول هو الدواء المختار لعلاج المثقيبات البروسية الروسية التي تغزو الجملة العصبية المركزية بسرعة، إضافة إلى التهاب الدماغ والسحايا الناتج عن المثقيبات البروسية الغامبية. يؤكد المضيف الدواء بسهولة إلى مركب زرنيجي خنثاسي التكافؤ غير سام نسبياً. إن العمر القصي للدواء قصير جداً ويخرج في البول بسرعة (الشكل 14-36).

3. التأثيرات الضائرة: إن السمية العصبية المركزية هي التأثير الجانبية الأكثر خطراً للميلارسوبورول. ويمكن أن يظهر الاعتلال الدماغي بعد جرعة الدواء الأولى مباشرة، وهو يزول عادة، ولكنه قد يكون قاتلاً أحياناً. قد تحدث تفاعلات فرط التحسس أيضاً، ويمكن تحدث الحمى بعد حقن الدواء. من الممكن تخفيف الاضطرابات العصبية كالقيء الشديد والآلم الطفلي بإفتتاح المريض عن الطعام والشراب خلال إدخال الدواء وبعد ساعات عديدة من إعطائه. يمنع إعطاء الدواء عند المرضى المصابين بالإنفلونزا، لوحظ حدوث فقر دم انحلافي عند المرضى المصابين بعوز غلوكوز G6PD.

B. إيزيثيونات البنتاميدين Pentamidine isthionate

إن البنتاميدين هو دواء فعال ضد ضروب أخماج الآلواتي، بما فيها المثقيبات. كالمثقيبات البروسية الكامبية حيث يستخدم لمعالجة المرحلة الدموية والوقاية منها. لهذا النوع من المثقيبات، ومع ذلك، فيض المثقيبات مثل الكروزية، مقاومة له. البنتاميدين أيضاً فعال في علاج الفطار البرعمي الجهازى والأخماج الناتجة عن المتكيس الرئوي الجيروفيسي (كان يعرف سابقاً بالمتكيس الكاريني، وإن التسمية الحالية تشير إلى الحيوانات التي يصيبها هذا الطفيلي). [ملاحظة: مع أن المتكيس الكاريني هو فطر بالأساس، لكنه غير حساس للعلاج بمضادات الفطور. ويفضل في معالجة هذا الخمج مشاركة اثريميكتوبريم مع السلفامتوكسازول. والبنتاميدين هو الدواء المختار لعلاج ذات الرئة بالمتكيس الكاريني عند فشل الاستجابة للعلاج بالتريميثوبريم والسلفامتوكسازول، وهو لا يزال يستعمل أيضاً لعلاج ذات الرئة تلك عند المرضى الذين يتحسنون من السلفامتوكسازول. ولقد حصل هذا الدواء على مكانة مرموقة لعلاج ذات الرئة بالمتكيس الكاريني بسبب ازدياد نسبية حدوثها عند الأشخاص المنطولين مناعياً مثل المرضى المصابين بالإيدز.] وبعد البنتاميدين دواء بديلاً لتستيموغلوكونات في معالجة أخماج اللايشمانيا.

1. آلية الفعل: تركز المثقيبات البروسية هذا الدواء بواسطة جملة التقاط، معتمدة على الطاقة وشديدة الألفة للدواء. [ملاحظة: تترافق المقاومة مع عدم قدرة



الشكل 16.36

توليد الجذور الأوكسجينية الحرة بواسطة الـ nifurtimox.

المثقبية على تركيز الدواء. ومع أن آلية الفعل غير معروفة، فهناك إثبات يدل على ارتباط الدواء بـ DNA الطفيلي وتداخله في عملية تركيب RNA والفسفوليبيد والبروتينات.

2. **الحرائك الدوائية:** تعطي المحاليل الطازجة عضلياً أو عن طريق الإبر (الشكل 15-36). [ملاحظة: نتجّب الطريق الوريدي بسبب حدوث تأثيرات جانبية شديدة كالهبوط الحاد في ضغط الدم وتسرع القلب، يتركز الدواء ويخزن في الكبد والكلى لفترة طويلة من الزمن. ولا يكون فعالاً في مرحلة التهاب السحايا والدماغ من داء المثقبيات بسبب عدم قدرته على الدخول للسائل الدماغي الشوكي، كما أنه لا يستقلب، ويخرج ببطء شديد عبر البول. نصف عمره الحيوي حوالي 5 أيام.

3. **الحرائك الضائرة:** قد يحدث تدهور خطير في الوظيفة الكلوية، ولكنه يزول عند إيقاف الدواء. وتتضمن التفاعلات الضائرة الأخرى هبوط الضغط والدوامة (الدوخة) والطفح والسمية للخلايا بيتا في العنقولة.

C. نايفيرتيموكس Nifurtimox

يستخدم فقط في علاج الأبحاث الناجمة عن المثقبيات الكروية (داء شاغاس)، وقد أظهرت معالجة الطور المزمن لهذه الأبحاث نتائجاً مبدئية. [ملاحظة: إن نايفيرتيموكس هو دواء مثبط وليس شافئ. وبسبب كونه مركباً أرتوياً عطرياً فإنه يخضع لعملية إرجاع ويولد في النهاية جذوراً أوكسجينية داخل خلوية مثل جذور فوق الأوكسيد وبيروكسيد الهيدروجين (الشكل 16-36). هذه الجذور الفعالة سامة لطفيلي المثقبيات الكروية بسبب افتقاره لإنزيم الكاتالاز Catalase. [ملاحظة: إن خلايا الثدييات محمية جزئياً من هذه الجذور بسبب وجود إنزيمات مثل الكاتالاز وغلوتاثيون بيروكسيداز وفوق أوكسيد ديسموتاز. يعطى الدواء شفوياً، ويتمتع بسرعة ويستقلب إلى منتجات غير معروفة يتم إخراجها في البول. يشيع حدوث التأثيرات الضائرة بين المسنين وخاصة عند إعطاء الدواء لفترات طويلة. تشمل التأثيرات السمية الرئيسية تفاعلات فرط التحسس المباشرة كالتقيؤ، وتفاعلات فرط الحساسية المتأخرة كالتهاب الجلد والبرقان، قد تكون الاضطرابات الهضمية شديدة بحيث تسبب نقصاً في الوزن. ويضع نمياً اعتلال الأعصاب المحيطية، وقد تحدث اضطرابات في الجملة العصبية المركزية CNS. وبالإضافة لما سبق، فقد يتم تثبيط التفاعلات المناعية المتوسطة بالخلايا.

D. سورامين Suramin

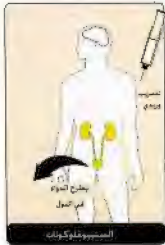
يستخدم السورامين بشكل أساسي في المعالجة المبكرة وفي الوقاية خصوصاً من داء المثقبيات الإفريقي. الدواء فعال جداً ويثبط عدة إنزيمات من بينها تلك التي تتدخل في استقلاب الطاقة (مثل الغليسيرول فوسفات ديهيدروجيناز)، ويبدو أن هذه الآلية هي الأكثر ارتباطاً بالفعالية المبيدة للمثقبية. يجب حقن الدواء وريدياً، يرتبط السورامين بيروتينات المصورة ويبقى في المصورة زمناً طويلاً، ويتركز في الكبد وخلايا الأنبيب القريب في الكلية. وبسبب شدة التأثيرات الجانبية، فتتوجب العناية الفائقة بالمريض وخاصة إذا كان وهناً. تشمل التأثيرات الضائرة، رغم عدم شيوعها، الغثان والقيء (الذين يزيدان المريض ضعفاً) والصدمة وغيباب الوعي والشرى الحاد والمشاكل العصبية بما فيها الدل (شواش الحس) paresthesia

والضئف من الضياء ووذمة الأجمان وفقرط الحصى في اليدين والتقدمين. البيلة البروتينية شائعة نوعاً ما، أما إذا حدثت بيلة الأسطوانات (وجود أسطوانات في البول) والبيلة الدموية، فيجب إيقاف المعالجة.

E. بنزنيدازول Benznidazole

هو مشتق نيتروإيميدازول يشبه تركيب البروتين والحمض الريبي القوي في خلايا المثقيبات الكروزية. وهو خيار بديل لمعالجة الطورين الحاد والمتوسط من داء شاغاس، ولكن المعالجة بالبنزنيدازول لا تتفوق من حيث الفعالية أو السمية على النافيغريموكس. إلا أن البنزنيدازول مستطاب للوقاية من الأحماج الفاجعة عن المثقيبات الكروزية عند المريض المثقبي الذي تنقل إليه خلايا جذعية مولدة للدم إذ أن المعالجة عند المعطي لهذه الخلايا ليست فعالة دائماً.

V. المعالجة الكيميائية لداء اللايشمانيا



الشكل 17/36

طريقة إعطاء وإطراح الستيبيوغلوكونات

توجد ثلاث أنماط لداء اللايشمانيا: الجلدية، المخاطية الجلدية، والعشوية. [ملاحظة: عند حدوث النمط العشوي (الطحال والتكبد) فإن الطفيلي يتواجد في المجرى الدموي ويستطيع أن يسبب مشاكل خطيرة.] تنتقل اللايشمانيا من الحيوانات إلى البشر (وبين البشر أنفسهم) عبر عضة ذبابة الرمل Sandfly. يثبت التشخيص برؤية الطفيلي في الخزعات المأخوذة من الآفات الجلدية أو العشوية. تعد معالجة أحماج اللايشمانيا والمثقيبات من الأمور الصعبة لأن فائدة الأدوية المستخدمة تنحصر بتأثيرها السمية ومعدلات فشل المعالجة بها. وأحد الأدوية المستخدمة في المعالجة التقليدية هي مركبات الأنتيموان خماسية التكافؤ مثل: ستيبيوغلوكونات الصوديوم. كما يعطى الأمفوتريسين B والبنتاميدين كمعالجة بديلة. وقد وجد أيضاً أن دواء الألوبيرينيول قد يكون فعالاً في المعالجة حيث يستقلب إلى مركب سام بواسطة الشكل اللاسوطي للطفيلي.

A. دورة حياة المتعضية المسببة لالايشماني:

تتغل ذبابة الرمل المخموجة الشكل اليدي السوطي لطفيلي اللايشمانيا، حيث تبتلهه البالعات بسرعة ويتحول فيها مهاشرة إلى الشكل اللاسوطي الذي يتكاثر ويقتل الخلية. ثم يتلغ من قبل بالعات أخرى، وهكذا تستمر دورة حياة الطفيلي.

B. ستيبيوغلوكونات الصوديوم Sodium Stibogluconate

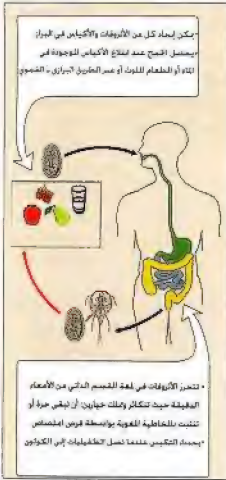
هذا الدواء غير فعال في الزجاج، لذلك يعتقد أن إرجاعه إلى مركب أنتيمواني ثلاثي التكافؤ أمر ضروري حتى يصبح فعالاً. لم تنضج حتى الآن آلية فعله بدقة، ولكن وجدت أدلة على أنه يشعل تحلل السكر في الطفيلي عند تفاعل الفوسفوركتوكيناز. يجب إعطاؤه حقناً بسبب عدم القدرة على امتصاصه فمياً. يتوزع هذا الدواء في الحيز خارج الوعائي، استقلابه ضئيل ويخرج في البول (الشكل 17-36). تشمل التأثيرات الجانبية: الألم مكان الحقن والاضطرابات الهضمية واللائنظميات القلبية. يجب مراقبة الوظائف الكلوية والكبدية بشكل دوري.

VII. المعالجة الكيميائية لداء المقوسات

هذا الداء هو من أشيع الأحماج التي تصيب الإنسان، وينتج عن المقوسات القندية *Toxoplasma Gondii* التي تنتقل إلى الإنسان عن طريق تناول اللحم المخمخ نيئاً أو مطبوخاً بشكل غير كاف، ويمكن أن ينتقل الطفيلي من الحامل إلى جنينها. القملط هي الحيوانات الوحيدة التي تطلق الكيسات البيضية *Oocysts* والتي يمكنها إحماج الحيوانات الأخرى إضافة إلى الإنسان، المعالجة المختارة هي البيرييمثامين، المضاد لحمض الفوليك. كما أن المشاركة بين السلفادوازين والبيرييمثامين فعالة أيضاً. يعمل Leucovorin غالباً للوقاية من عوز حمض الفوليك. بينما تكون المضادات الأخرى للتركيب الحيوي لحمض الفوليك مثل التريميثوبريم والسلفاميثوكسازول قديمة الفعالية في علاج داء المقوسات. [ملاحظة: يجب إيقاف تناول البيرييمثامين منذ أول ظهور للطفح، لأن فرط الحساسية لهذا الدواء قد تكون شديدة.]

VII. المعالجة الكيميائية لداء الجيارديا

الجيارديا هي الطفيلي الأكثر تشخيصاً في الولايات المتحدة، وتمر دورة حياة هذا الطفيلي بمرحلتين فقط هما: الأتروفة ثنائية النواة ذات أربعة أهداب، والكيسة رباعية النواة والمقاومة للدواء (الشكل 18-36). يدخل الطفيلي عادة عن طريق مياه الشرب الملوثة. تتواجد الأتروفات في المعى الدقيق وتقسّم بواسطة الانشطار الثنائي، تخرج الكيسات المتشكلة أحياناً مع البراز. وعلى الرغم من أن بعض الإصابات لأعرضية، فإنه قد يحدث إسهال شديد والذي قد يكون خطيراً جداً في المرضى المنبطين منعياً. العلاج المختار هو الميترونيدازول لمدة خمسة أيام. أحد الأدوية البديلة هو التينيدازول وهو فعال مثل الميترونيدازول ضد الجيارديا ولكن شُوط العلاج أقصر (يعطى بمقدار غرامين دفعة واحدة). نتروزوكسانيد هو مشتق من نتروثيازول ويشبه بنويو الأسبرين، وقد تمت الموافقة على استعماله لمعالجة داء الجيارديا. نتروزوكسانيد فعال بشكل معاك للميترونيدازول، ولكن شوطه العلاجي أقصر بيومين منه.



الشكل 18.36

دورة حياة الجيارديا لأفيلية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.36 رجل عمره 36 سنة ذو أصول لبنانية يعالج من ملاريا المتصورات التشيطلة. وقد تطور لديه تعب، ألم ظهري، وبول ذو لون قاتم. أي من الأدوية التالية المضادة للمتصورات هو المسؤول عن إحداث مثل هذه الأعراض؟

- A. Pyrimethamine
- B. Artemisinin
- C. Chloroquine
- D. Quinine
- E. Primaquine

الجواب الصحيح: E. تتوافق الأعراض مع حدوث فقر دم انحلائي. كون المريض رجلاً ومن موطنه المتوسط هما عاملان مرتبطان بمرض G6PD. البرماكوين هو الأكثر احتمالاً لأن يسبب فقر دم انحلالياً عند هؤلاء الأشخاص.

2.36 أي من الأدوية التالية تسبب سميتها التأثيرات الجانبية التالية: طفنين، دواخ، اضطراب رؤية وصداع؟

- A. Primaquine
- B. Quinine
- C. Pyrimethamine
- D. Chloroquine
- E. Sulfadoxine

الجواب الصحيح: B. تعود الأعراض السابقة إلى متلازمة cinchonism والتي تحدث بتسكك وتضيق عند إعطاء quinine أو quinidine.

3.36 أي من الأدوية التالية ينصح به لمعالجة البزداء المتطفلية الشديدة والمقاومة للأدوية المتعددة؟

- A. Artemisinin
- B. Chloroquine
- C. Quinine
- D. Sodium Stibogluconate
- E. Primaquine

الجواب الصحيح: A. إن الأرتيميسين هو الدواء المتصور به كمضاد للمزداء الطفيلية المهتدة للحية والمتعددة المقاومة. حيث أن هذا الطفيلي مقاوم للتريبوتوكسين والكينين كما أنه لا يتأثر بالبنترماكين أو السيفيدوغلوكونات.

4.36 شاب عمره 22 سنة، وكثير السفر، يشتكي من إسهال وتعب. أظهر فحص العينات البرازية متعضيات ثنائية النوى ذات أربع سنياد. أي من الأدوية التالية يعتبر فعالاً في علاج هذا النوع من الأحماج؟

- A. Metronidazole
- B. Quinidine
- C. Pantonidine
- D. Sulfadoxine
- E. Stibogluconate

الجواب الصحيح: A. لدى المريض إنتان بالجيديا ويقد للمزودازول الدواء المختار للعلاج. يبدو أنه أصيب بالحمى عند شربه للماء الملوث بالطفيلي. لا تعد الأدوية الأخرى فعالة في علاج هذا النوع.

١. نظرة عامة

هناك 3 مجموعات رئيسية من الديدان الخائجة للإنسان وهي الممسودات والمقنونات والشرميات، تستهدف مضادات الديدان (مثل حال جميع الأنظمة العلاجية المستخدمة لمقاومة الأخماج) أهدافاً استقلابية موجودة في الطفيلي وتكون هذه الأهداف إما غائية أو موجودة بشكل مختلف عند الإنسان الثوي. يبين الشكل 2-37 نسب حدوث أخماج الديدان.

١١. الأدوية المضادة للممسودات Nematodes

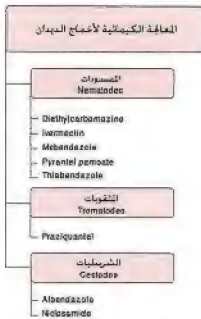
الممسودات هي ديدان حبلية متطاولة تملك جهازاً هضمياً كاملاً بما فيه الفم والشرج وتשבب أخماجاً معوية إضافة إلى الأخماج الدموية والنسجية.

A. ميبيندازول Mebendazole

هو مركب بنزيميدازولي صناعي، فعال ضد طيف واسع من الممسودات، وهو الدواء المختار في معالجة أخماج الديدان السنوية (المسلكة شعرية الرأس) والديدان الدبوسية (السرمة الدودية) والديدان الشصية (الفتاكة الأمريكية والمقنونات العفجية) والديدان المستديرة (الصفرا الخراطيني) أو الأسكاريس. يؤثر الميندازول عن طريق تحاده وتداخله في تركيب النيبات المجهرية للطفيلي وكذلك بإنقاصه لانتقال وقصص الفلوكوز. تطرح الحفلييات المؤثرة بالدواء مع البراز. الميبيندازول تقريباً غير متحل في المحاليل المائية، ويمتص قليل من الجرعة الفموية للدواء (المضوغة) من قبل الجسم ما لم يؤخذ الدواء مع وجبة غنية بالدهن-ولذلك يخذ الدواء تقريباً من التأثيرات السمية على الرغم من شكوى المريض أحياناً من ألم بطني وإسهال، وهو مضاد استقلاب عند الحوامل بسبب إحداثه تأثيرات سمية ومشوكة للجنين عند حيوانات التجربة (الشكل 37-3).

B. بيرانتيل باموات Pyrantel pamoate

هذا الدواء فعال مع الميبيندازول في معالجة الأخماج المتاجمة عن الديدان المستديرة والدبوسية والشصية (الشكل 37-4). يمتص الدواء بكميات قليلة عند إعطائه ضمواً وله تأثيرات على السبيل المعوي. ويعمل الدواء كحاصر لزوال الاستقطاب في الوصل العصبي العضلي مؤدياً إلى تفعيل دائم للمستقبلات النيكوتينية عند انطفائي، وتكون النتيجة طرح الدودة المشلولة عبر السبيل المعوي للمضيف، وتشمل التأثيرات الضائرة الخفيفة الغثان والقيء والإسهال.



الشكل 1.37
ملخص لمضادات الديدان.

C. ثيابيندازول Thiabendazole

الثيابيندازول مركب بنزيميدازولي صناعي آخر، فعال ضد داء الأسطوانيات Strongyloidiasis الناجم عن دودة الأسطوانية البرازية (الديدان الخيطية Threadworm) وضد المرحلة اليرقية الهاجرة الجلدية (الطفح الزاحف) والمرحلة الباكسة من داء الشعيريات (الشعرية الحلزونية؛ الشكل 4-37). وكما هي البتريزيميدازولات الأخرى يؤثر أيضا على النكس النسيبي المجهرى، يمتص بسهولة بعد إدخاله فمويا بسبب عدم احتلاله تقريبا بالأمعاء، يضاف للدواء جذر هيدروكسيل في الكبد ويخرج في البول. التأثيرات الضائرة الأكثر مصادفة هي: دوام وقمه وغثيان وقىء، ولقد سجلت حالات بين الأعراض العصبية المركزية. كما سجل عدد من حالات الوفاة بين الأشخاص الذين أصيبوا بخصامى متعددة الأشكال ومتلازمة ستيفن جونسون نتيجة لتناول هذا الدواء. يمنع استعمال هذا الدواء في الحمل.

D. إيفرمكتين Ivermectin

هو الدواء المختار في معالجة داء كلابيات الذئب (عسى النهر) الناجم عن ديدان كلابيات الذئب المتتوية ويستخدم أيضا لعلاج المرحلة اليرقية الهاجرة الجلدية والديدان الأسطوانية. يستهدف هذا الدواء مستقبلات قنوات الكلور - glutamate gated Cl⁻ channel receptors وبالتالي يزداد دخول الكلور ويحدث فرط استقطاب بسبب شلل الدودة، يعطى الدواء فمويا، ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي وليس له تأثيرات فارماكولوجية عصبية مركزية. وهو مضاد استقطاب عند المضامين بالتهاب السحايا حيث يكون الحاجز الدموي الدماغي أكثر نفوذية وبالتالي تظهر تأثيرات عصبية مركزية وهو مضاد استقطاب أيضا عند الحامل (الشكل 3-37). يمكن أن يسبب قتل الخيوط الدقيقة تقاعلا معائلا لتفاعل ماؤوتي (حمى، صداع، دوام، وسن، هبوط الضغط).

E. داي إيثيل كاربامازين Diethylcarbamazine

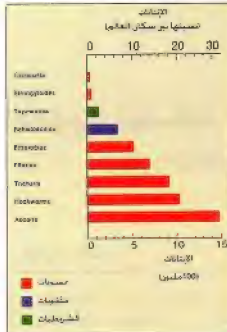
يستخدم هذا الدواء لمعالجة داء الخيوطيات بسبب قدرته على شل اليرقات الدقيقة وبالتالي جعلها عرضة للآليات الدفاعية المناعية لجسم التوي. وهو دواء فعال عند مشاركته مع الألبيندازول في علاج الفخرية البينكرونتية (داء الفيل) ويمتص بسرعة عند إعطائه فمويا مع وجبات ويخرج بشكل رئيسي في البول. يتطلب قلاء البول أو سوء الوظيفة الكلوية إنقاص الجرعة. تحدث التأثيرات الضائرة بشكل رئيسي نتيجة حساسية المضيف للعصيات المقتولة، تتعلق شدة الأعراض الضائرة بالمحتوى الطفيلي الموجود في المني وتضمن حرارة وتعبا وأندفاعات وآلام عضلية وآلاما مفصليّة وصدا عا ويحدث لدى معظم المرضى زيادة في الكريات البيض. يمكن أن تغطي مضادات الهستامين أو الستيرويدات تحسن بعض هذه الأعراض. ويخلص الشكل 4-37 الأحمال الرئيسية التي تحدث نتيجة المعسودات والعلاجات المستخدمة للقضاء عليها.

III. الأدوية المستعملة في علاج المثقوبات Trematodes

المثقوبات هي ديدان متبسطة تشبه الورقة تكتسب تسميتها من التسميح الذي تخمجه، فيمكن تصنيفها إلى مثقوبات كبدية أو رئوية أو دموية (الشكل 5-37).

A. برازيكوانتيل Praziquantel

تعالج أحمال المثقوبات بشكل عام بدواء البرازيكوانتيل وهو الدواء المختار في معالجة جميع أشكال المنشقات وأحمال المثقوبات بالإضافة إلى أحمال الشريطيات مثل داء الكيسات المائية. يعمل هذا الدواء على زيادة نفوذية الغشاء الخلوي للكاسيوم وبالتالي تقلص وشل الطفيلي، يمتص بسهولة بعد إعطائه فمويا وينتشر إلى داخل



الشكل 2.37

نسب حدوث أحمال الديدان عبر العالم.



مضاد استقطاب
خلال الحمل

الشكل 3.37

يمنع إعطاء الألبيندازول والإيفرمكتين والمبيندازول خلال الحمل.



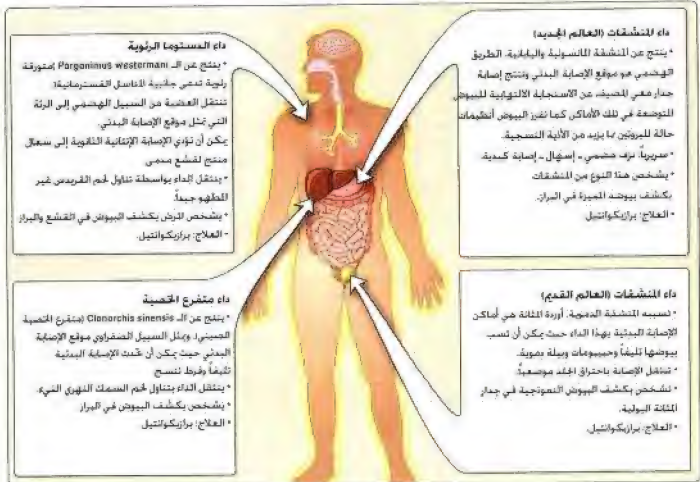
السائل الدماغي الشوكي وتتواجد مستويات عالية منه في الصفراء، يستقلب القسم الأكبر منه عن طريق الأكسدة وبالتالي يصبح عمره التصفوي قصيراً. المستقلبات غير فعالة وتطرح في البول والصفراء، تشمل تأثيراته الضارة الوهن والذؤام والدمع والقيء بالإضافة إلى الاضطرابات الهضمية. ولا ينصح بإعطاء الدواء للحوامل أو المرضعات، فقد سجلت حالات من التداخلات الدوائية التي حدثت فيها زيادة استقلاب الدواء وذلك عند مشاركته مع الديكساميثازون والفينيتوين والكاربامازيبين. يؤدي السعيتدين إلى زيادة مستويات البرازيكوانتيل لأنه يثبط جلمة إنزيمات السيتوكروم P450: وهو مضاد استقلاب في داء الكيسات المذنبة العيني لأن تخريب الطفيلي يلحق أضراراً هائلة بالعين المضابة.

IV. الأدوية المضادة للشريطيات Cestodes

تتصف الديدان الشريطية (الشريطيات الحقيقية) بجسم مبسط ومجزأ وملصق بأعضاء المصيف (الشكل 5-37)، وتتغذى الشريطيات مثل المثقوبات إلى اللحم والسجيل الهضمي طيلة دورة حياتها.

A. النيكولوزاميد Niclozamide

الدواء المختار في علاج معظم أحماج الديدان الشريطية. يعود تأثيره إلى تثبيط عملية الفسفرة اللاهوائية لـ ATP في متقدرات خلايا الدودة مما ينتج طاقة قابلة



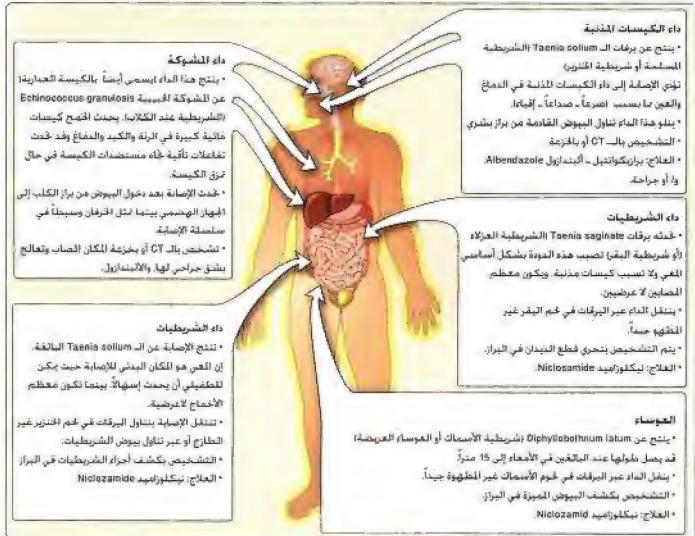
الشكل 5.37

ممرات الأخماج الشائعة للمثقوبات ومعالجتها

للاستعمال على شكل ATP. قد يتبلد أيضاً الاستقلاب الهوائي. هذا الدواء قاتل لرأس الشريطيات وقطيعها، ولكنه غير قاتل لليبوض. ينبغي إعطاء أحد المثلثات قبل التكلوزاميد فورياً وذلك لطرح جميع القطع الميتة من الأمعاء وبالتالي منع هضم وابتلاع الليبوض وتحررها والتي قد تؤدي إلى داء الكيسات المذنبة. كما ويجب الامتناع عن اجتناب الكحول قبل يوم من إعطاء التكلوزاميد.

B. الألبيندازول Albendazole

هو مركب بنزيميدازولي يثبط تركيب النيببات المجهرية وقيط الفلوكوز لدى المصنوعات، وتطبيقه العلاجي الرئيسي في علاج أخماج الشريطيات مثل داء الكيسات المذنبة (الذي تسميه دودة الشريطية المسلحة) وداء الكيسات المائية (الذي تسببه المشوكات الحبيبية). يمتص بشكل متغير عبر إعلاته فورياً ويتحسن هذا الانتصاف بوجود وجبة غنية بالدهن. يخضع لاستقلاب أولي واسع النطاق مشكلاً مركب سولفوكسيد فعال ويطرح هذا الدواء مع مستقلباته بشكل رئيسي عن طريق البول. الأبراض الجانبية خفيفة وعابرة كالصداع والغثان عندما يستخدم في



العلاج قصير الأمد (3-4 أيام) لعلاج أخماج المسودات، بينما يحمل علاج الكيسة المائية (لمدة ثلاثة أشهر) خطر حدوث «ممة كبدية» وبشكل نادر نذرة المحببات ونقص الكريات الشامل. ويتراافق العلاج الدوائي لداء الكيسات العصبي مع حدوث استجابة التهابية تجاه المنتجات الطفيلية الميتة في الجملة العصبية المركزية. يؤدي هذا لحدوث أعراض تشتمل الصداع والإقياء وارتفاع الحرارة والاختلاجات وتبدل الحالة العقلية. من الأفضل ألا يعطى الدواء أثناء الحمل (الشكل 3-37)، ولا للأطفال تحت عمر السنتين.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

الجواب الصحيح: C. تستخدم الأعراض والموجوبات المرضية مع داء الكيسات المائية العصبية، ويعتبر الألبيندازول الدواء المختار لعلاج مثل هذا المصع. بينما لا تعتبر الأدوية الأخرى فعالة ضد الأشكال البرقائية للديدان الشريطية.

1.37. رجل عمره 48 سنة من المكسيك يعاني من الصداع وأعراض عصبية أخرى، ولدى فحص العينة البرازية تم كشف بيوض شريطية المسلحة. وأظهر الرنين المغناطيسي للدماغ كيسات عديدة بعضها متكلس. أي من الأدوية التالية يمكن أن تقيد هذا المريض؟

- A. Ivermectin
- B. Pyrantel pamate
- C. Albendazole
- D. Diethylcarbamazine
- E. Niclosamide

الجواب الصحيح: E. البرايكوانثيل هو الدواء الرئيسي لعلاج أخماج الديدان الشريطية والتقيويات بالرغم من أن الألبيندازول فعال لعلاج داء الكيسات المائية ولكنه غير فعال ضد التقيويات ولا يوجد أي دليل على إصابة المريض بداء الكيسات المائية. النيكلوزاميد فعال في علاج الديدان الشريطية ولكنه لا يملك أية فعالية ضد التقيويات الدودية.

2.37. مريض عمره 56 سنة ومن جنوب أفريقيا شخص له داء المنشقات مع وجود بيوض الشريطية المسلحة. أي من الأدوية المضادة للديدان التالية تعتبر فعالة لعلاج الضعيف معاً؟

- A. Albendazole
- B. Ivermectin
- C. Mebendazole
- D. Niclosamide
- E. Praziquantel

١. نظرة عامة

الفيروسات هي ملقحيات داخل خلوية مجبزة، وتفتقر إلى الجدار والغشاء الخلويين ولا تغتذ أي عمليات استقلابية. يستخدم النكاثير الفيروسي الكثير من الآليات الاستقلابية للمضيف ولذلك فقلة هي الأدوية الانتقائية التي تمنع الانتساخ الفيروسي دون إحداث أذية في جسم النوي. وتتخذ الأمور أكثر في الحديث عن معالجة الأحماج الفيروسية إذ أن الأعراض السريرية تظهر متأخرة خلال سير المرض في وقت تكون فيه معظم الجزيئات الفيروسية قد تم انتساخها. يختلف هذا عن ما يحدث في الأحماج الجرثومية حيث عادة ما تحدث الأعراض السريرية في نفس وقت النكاثير الجرثومي. وإذ ذلك فإن فعالية الأدوية التي تحصر تكاثر الفيروسات محدودة، إلا أن بعض مضادات الفيروسات مفيدة كمساح وقائي. إن مجموعات فيروسية قليلة (بما فيها تلك المجموعات التي تسبب الأحماج المذكورة في هذا الفصل) تستجيب لمضادات الفيروسات المتوافرة حالياً. يبين الشكل 1-38 هذه الأدوية مصنفة حسب تأثيرها على الفيروسات المرضية.

١.١ معالجة الأحماج الفيروسية التنفسية

تتضمن الأحماج التنفسية الفيروسية القابلة للعلاج كلاً من أحماج فيروسات الإنفلونزا نطق A و B والفيروس التنفسي المخلوي (RSV) Respiratory Syncytial Virus. [ملاحظة: التمتع هو الأسلوب المفضل للإنفلونزا A، ولكن تستخدم الأدوية المضادة للفيروسات عندما يكون المريض متجنباً على اللقاح أو عند عدم قدرة اللقاح على تغطية أنماط مناعية معينة للفيروس أو عندما تحدث الجائحة بين أفراد غير متعدين ومعرضين للخطورة وفي مكان مغلق (مثال: دور رعاية المسنين).]

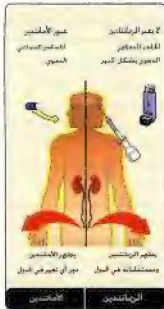
A. مثبطات النورامينيداز Neuraminidase inhibitors

تحتوي الفيروسات المخاطية والتي تسبب الإنفلونزا إنزيم النورامينيداز، والذي يعتبر أساسياً في دورة حياة هذا النوع من الفيروسات. يمكن أن يثبط إنزيم النورامينيداز الفيروسي بشكل انتقائي عبر مضادات حمض Sialic مثل: أوسيلتاميفير Oseltamivir وزاناميفير Zanamivir حيث تمنع هذه الأدوية تحرر الجسيمات الفيروسية الجديدة وانتشارها من خلية لأخرى. وخلافاً للمضادات الأمانتين Adamantine analogs والتي ستناقش لاحقاً، فيعتبر الأوسيلتاميفير والزاناميفير دوائين فعالين لعلاج فيروسات الإنفلونزا من نمط A و B، كما أنهما لا يؤثران سلباً على الاستجابة المناعية للقاح الإنفلونزا A. تستطع مثبطات النورامينيداز أن تقي من الإصابة بالضع عند إغلائها قبيل التعرض، ويكون لها تأثير جيد على شدة ومدة الأعراض عند إغلائها خلال الأربع والعشرين أو الثماني والأربعين ساعة من بدء الإصابة بالضع الفيروسي.

الشكل 1.38

ملخص للأدوية المضادة للفيروسات





الشكل 4.38

طريقة إعطاء واستقلاب كل من الأمانتين والريمانتين.

بينما لا يستطع Rimantadine عبور الحاجز الدموي الداعسي. Amantadine لا يستقلب بشكل كبير ويخرج في البول وقد يتراكم ليصل إلى مستويات سمية عند المرضى المصابين بقصور كلوي. يستقلب Rimantadine بشكل كبير عن طريق الكبد ويخرج في البول هو ومستقلباته (الشكل 4-38).

3. **التأثيرات الضائرة:** غالباً ما يترافق إعطاء Amantadine مع حدوث تأثيرات جانبية في الجملة العصبية المركزية، حيث تحدث أعراض عصبية صغرى كالآرق والدوخة والهز، كما قد تحدث تأثيرات أشد خطورة مثل الإهلاسات والصرع. يجب أن يعطى الدواء بحذر عند وجود اضطرابات نفسية، أو تصلب عصيدي معاق، أو سوء وظيفة كبدية أو صرع. Rimantadine يسبب ارتكاسات عصبية أقل لأنه لا يعبر الحاجز الدموي الداعسي بشكل كاف. كلا الدواءين يسببان عدم تحمل هضمي، ويجب استعمالهما بحذر عند الحوامل والمرضعات حيث وجد أن لهما تأثيرات سامة ومشوهة للأجنة عند الفئران.

4. **المقاومة:** يمكن أن تتطور المقاومة بسرعة عند حوالي 50% من الأشخاص المعالجين، وتستطيع الذراري المقاومة أن تنتقل بسرعة إلى المخالطين. تنتج المقاومة عن تغير في أحد الجينوس الأمانية للبروتين المطرق M2. قد تحدث مقاومة متصالية بين كلا الدواءين.

C. رايبافايرين Ribavirin

هو دواء صناعي مماثل لفانوزين، ويقال ضد طيف واسع من فيروسات RNA و DNA، لى سبيل المثال، يستخدم رايبافايرين لعلاج أخماج الولدان والأطفال الصغار المصابين بفيروسات RSV. (لا يستطع استعماله عند البالغين.) كما أنه فعال في علاج التهاب الكبد C المزمن وذلك عندما يستخدم بالمشاركة مع الإنترفيرون α -2b. وكذلك يمكن للدواء أن يخفف الوفيات وحالات الانسداد الفيروسي للدم عند الإصابة بحمى لاسا Lassa fever.

1. **آلية الفعل:** لقد درست آلية الفعل Ribavirin فقط في حالة الإصابة بفيروسات الإنفلونزا. يتحول الدواء أولاً إلى مشتقات 5'-فوسفات (5-phosphate derivatives) (المركب الرئيسي هو المعقد رايبافايرين-ثلاثي الفوسفات) والتي تمارس ضائيتها المضادة للفيروسات عبر تثبيط تشكيل GTP، مما يمنع إتمام شكل mRNA وتثبيت إنزيم RNA-dependent RNA polymerase. (ملاحظة: الفيروسات الأنفية والمعبوية مقاومة بشكل نسبي لهذا الدواء. لأنها تحتوي على mRNA بشكل مسبق، دون أن تكون بحاجة لتكوين mRNA في خلايا المضيف والضروري لبدا الخمج.)

2. **الجراسك الدوائية:** هذا الدواء فعال عند إعطائه فمياً أو وريدياً، ويزداد امتصاصه عند تناول وجبة غنية بالسهم معه. يستخدم Ribavirin بشكل إرذاذي لعلاج حالات معينة من الأخماج الفيروسية التنفسية مثل RSV. أظهرت الدراسات حول توزيع الدواء عند الثدييات الرئيسية احتياسه في كل النسيج ما عدا الدم، ي طرح الدواء ومستقلباته عن طريق البول (الشكل 5-38).

3. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن التأثيرات الجانبية عند الإعطاء الفموي أو الخلالي ل Ribavirin فقر دم عابر معتمد على الجرعة وارتفاع البيليروبين، ويعتبر إعطاؤه عن طريق الإرذاذ آمناً بشكل عام، على الرغم من احتمال تدهور الوظيفة التنفسية بسرعة عند الولدان بعد البدء به، ولذلك تعتبر المراقبة أساسية هنا عند البدء بتطبيقه. ويمنع استعماله عند الحامل بسبب تأثيراته المشوهة للأجنة عند حيوانات التجريب (الشكل 6-38).



الشكل 5.38

طريقة إعطاء واستقلاب رايبافايرين.

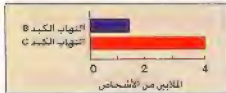
Ribavirin



يمنع إعطاؤه للحوامل

الشكل 6.38

بسبب الريبافيرين تأثيرات مشوهة للأجنة



الشكل 7.38

معدل انتشار التهاب الكبد المزمن B و C في الولايات المتحدة الأمريكية.

الإنترفيرون ألفا	الإنترفيرون بيتا	الإنترفيرون غاما
التهاب الكبد المزمن C و B	التهاب الكبد المزمن B	التهاب الكبد المزمن B
التهاب الكبد المزمن C و B	التهاب الكبد المزمن B	التهاب الكبد المزمن B
التهاب الكبد المزمن C و B	التهاب الكبد المزمن B	التهاب الكبد المزمن B
التهاب الكبد المزمن C و B	التهاب الكبد المزمن B	التهاب الكبد المزمن B
التهاب الكبد المزمن C و B	التهاب الكبد المزمن B	التهاب الكبد المزمن B
التهاب الكبد المزمن C و B	التهاب الكبد المزمن B	التهاب الكبد المزمن B
التهاب الكبد المزمن C و B	التهاب الكبد المزمن B	التهاب الكبد المزمن B
التهاب الكبد المزمن C و B	التهاب الكبد المزمن B	التهاب الكبد المزمن B
التهاب الكبد المزمن C و B	التهاب الكبد المزمن B	التهاب الكبد المزمن B

الشكل 8.38

بعض استحقاقات الإنترفيرونات.

III. معالجة الأخماج الكبدية الفيروسية

تملك كل من الفيروسات الكبدية A و B و C و D و E ألفتها الإبراهيمية الخاصة من حيث انبساطها في الخلية الكبدية وتخريبها لها. ومن ضمن هذه المجموعة يعتبر الفيروسان B و C أكثر الأسباب شيوعاً لحدوث التهاب الكبد المزمن والتشمع وسرطانة الخلية الكبدية (الشكل 7-38)، كما أنهما الفيروسان الكبديان الوحيدان اللذان تتوافر لهما معالجة في الوقت الحاضر. [ملاحظة: التهاب الكبد A هو خمج شائع ولا يسبب مرضاً مزمنًا.] يعالج التهاب الكبد B بـ peginterferon- α -2a والذي يحقن تحت الجلد مرة واحدة في الأسبوع. [إن استعمال interferon- α -2a حقناً في العضل أو تحت الجلد ثلاث مرات في الأسبوع مفيد أيضاً في معالجة التهاب الكبد B ولكن peginterferon- α -2a يمتلك فعالية مماثلة أو أفضل قليلاً.] تتضمن العلاجات القوية كلا من lamivudine و adefovir و telbivudine و enetecavir. المشاركة العلاجية لإنترفيرون + lamivudine لم تزد فعالة أكثر من العلاج الأحادي بـ lamivudine. إن مرضى الإيدز الذين يصابون أيضاً بالتهاب الكبد B لديهم عادة استجابة ضعيفة للإنترفيرون، أما في التهاب الكبد C فإن المعالجة المفضلة هي المشاركة بين peginterferon- α -2a و peginterferon- α -2a + زاييفافيرين فهي أكثر فعالية من المشاركة بين الإنترفيرونات المعيارية والريبافيرين.

A. إنترفيرون Interferon

الإنترفيرون هو عائلة من البروتينات السكرية القابلة للتحفيز، وتتركب بشكل طبيعي، ويمكنها التأثير على قدرة الفيروس على إخماع خلايا المضيف، وعلى الرغم من قدرته على تثبيط نمو الكثير من الفيروسات في الزجاج، قلقت كاث فعاليتها ضد الفيروسات في الجسم الحي مخيبة للأمل. تُصنع الإنترفيرونات عبر تقنيات DNA المؤتلف، ويوجد على الأقل ثلاثة أنواع من الإنترفيرونات هي: α و β و γ (الشكل 8-38). ولقد أثبتت فائدة نمط واحد من خمسة عشرة نمطاً من الإنترفيرونات α -ويدعى الإنترفيرون ألفا 2b - في معالجة التهاب الكبد B و C واللقوم المؤتلف *Gandylomata acuminata* وبعض السرطانات كإبيضاض الدم بالخلايا المنعدمة وساركوما كابوزي. أما الإنترفيرون β فله بعض الفائدة في علاج التصلب المتعدد و Multiple Sclerosis. في المستحضرات التي يضاف لها pegylated bis-monomethoxy polyethylene glycol يشكل تشاركي إما بـ الإنترفيرون ألفا 2b أو الإنترفيرون ألفا 2a وذلك من أجل زيادة حجم الجزيء. حيث أن الحجم الأكبر للجزيء يؤخر الامتصاص من موضع الحقن، مما يطيل مدة تأثير الدواء وينقص من تضرته.

1. **آلية الفعل:** لا تزال الآلية المضادة للفيروس غير مفهومة بشكل كامل. ويبدو أنها تتضمن تحفيز أنزيمات الخلايا المضيفة لكي تثبط ترجمة RNA الفيروسي، مما يؤدي في النهاية إلى تدمير mRNA و tRNA الفيروسي.

2. **الحرارة الدوائية:** الإنترفيرون دواء غير فعال فمويًا، وإنما يحقن داخل الوريد أو تحت الجلد أو في الوريد. تتواجد آثار قليلة جداً للمركب الفعال في البلازما ولا علاقة لها بالاستجابة السريرية. إن سبب اختفاء الإنترفيرون من البلازما هو التقيط الخلوي والاستقلاب في الخلايا الكبدية والكلى. ويحدث للدواء طرح كلوي زائد.

3. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن أعراضاً شبيهة بالإنفلونزا عند الحقن كالحُمى والعرواء والالام العضلية والمفصليّة بالإضافة للاضطرابات الهضمية. ومن الشائع أيضاً حدوث التعب والتقيط العقلي، تتراجع هذه الأعراض مع تناهي حقن الدواء. أما الانسدادات الرئيسية التي تحدث من الجرعة هي: تثبيط نخاع العظم والذي يتظاهر بنقص المحببات، والانسدادات العصبية والتي تتظاهر بالوهن والاضطرابات السلوكية والإعياء الشديد وطفح الوزن، والاضطرابات المناعية الذاتية كتهاب الدرق، وبشكل نادر المشاكل القلبية كقصور القلب الاحتقاني.

وتعتبر الارتكاسات التحسسية العادة وقصور الكبد من التأثيرات الجانبية النادرة.

A. **التداخلات الدوائية:** يؤثر الدواء على استقلاب الكبد لبعض الأدوية، وقد سجلت حالات من التراكم السمي للتيفوفاين عند إعطائهما معاً. كما قد تعزز الإنترفيرونات تثبيط نقي العظم عند إعطائهما مع أدوية مثبطة أخرى لمنقح العظم مثل Zidovudine.

B. لاميفيودين Lamivudine

هو مضاد للسايتوزين وهو مثبث لإنزيم: بوليمراز الـ DNA لفيروس التهاب الكبد ب HBV DNA Polymerase وإنزيم المنتسخة العكسية Reverse Transcriptase لفيروس عوز المناعة المكتسب (HIV). ويجب أن يُفسَّر هذا الدواء عبر إنزيمات خلايا المنصف إلى الشكل ثلاثي الفوسفات الفاعل والذي يثبث بشكل تناضسي إنزيم HBV DNA Polymerase بتراكيز تأثيراتها مهملة على إنزيم DNA polymerase البشري. وكما هو الحال مع الكثير من مماثلات التيكليوتيد، فإن العمر النصفي داخل الخلية للشكل ثلاثي الفوسفات هو أطول بـ 10 ساعات من عمره النصفي في البلازما. الأمر الذي يسمح بإعطاء عدد أقل من الجرعات، وتترااف المعالجة طويلة الأمد بهذا الدواء بانخفاض مستويات الـ DNA لفيروس HBV وتحسن الواسمات الكيميائية الحيوية وتراجع الالتهاب الكبدي. يمتص Lamivudine بشكل جيد عبر الفم ويتوزع بشكل واسع، ويبلغ العمر النصفي البلازمي حوالي تسع ساعات، يطرح حوالي 70% من هذا الدواء دون تغير عبر البول، ويعتبر تخفيض الجرعة ضروريا عند وجود قصور كلوي معتدل (تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/د). يتم تحمل هذا الدواء بشكل جيد، ونادراً ما يحدث صداع أو دوخة.

C. أديفوفير Adefovir

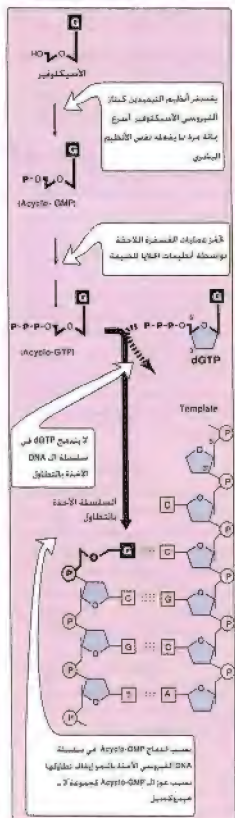
Adefovir dipivoxil هو مضاد نيكليوتيدي يُفسَّر إلى Adefovir diphosphate الذي يندمج بدوره في DNA الفيروسي، وهذا يقود إلى توقف تركيب المزيد من DNA ومنع الانتساخ الفيروسي. يعطى هذا الدواء مرة واحدة في اليوم ويطرح في البول (46% بشكله الفاعل). تتأثر التصفية بالوظيفة الكلوية، يحدث انخفاض بالتحميل الفيروسي Viral load وتحسن في وظائف الكبد عند المرضى المعالجين بـ Adefovir. وكما هو الحال مع الأدوية الأخرى، فإن إيقاف الدواء يؤدي إلى تفاقم التهاب الكبد عند حوالي 25% من المرضى. ويبدو أن هذا الدواء لا يسبب تداخلات دوائية مهمة. ويجب أن يستعمل بحذر عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية.

D. إنتيكافير Entecavir

هو مضاد للسايتوزين، وقد اعتمد في معالجة التهاب الكبد الفيروسي B، بعد حدوث التسبب داخل الخلوية والتحول إلى مركب ثلاثي الفوسفات، يتنافس الأخير مع الركيزة الطبيعية deoxyguanosine triphosphate الموجودة في إنزيم المنتسخة العكسية الفيروسي، ولقد وجد أن هذا الدواء فعال في معالجة ذراري HBV المقاومة لـ Lamivudine. يحسن هذا الدواء الالتهاب والتليف الكبدي، ويعطى مرة واحدة في اليوم ويحتاج Entecavir كلاً من الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي، يستقلب فيم قابل جدا منه، ويجب أن يتم تقييم الوظيفة الكلوية بشكل دوري، ويجب أيضاً إيقاف تناول الأدوية التي تملك تأثيرات كلوية سمية. ويجب أن يراقب المرضى عن قرب ولعدة أشهر بعد إيقاف المعالجة بسبب احتمال حدوث التهاب كبدي شديد.

E. تيلبيفيودين Telbivudin

هو مضاد للسايتوزين، ويمكن استعماله في معالجة التهاب الكبد الفيروسي ب، بخلاف لاميفيودين والأديفوفير، فإن التيلبيفيودين غير فعال ضد HIV وغيره من



الشكل 9.38

طريقة اندماج الأسيكلوفير مع سلسلة الـ DNA الفيروسي المنتسخة، مسبباً توقفها.

الفيروسات، تتم شغرة الدواء داخل الخلية إلى ثلاثي فوسفات والذي بإمكانه إما أن يناهض الناهيدين ثلاثي الفوسفات داخلي المنشأ على الارتباط بـ DNA، أو أنه يرتبط بـ DNA الفيروسي حيث يعمل هنا على إيقاف إزالة سلسلة DNA. يعطى الدواء فمويًا مرة في اليوم مع أو بدون الطعام، يطرَح الدواء دون تبدل بواسطة الرشع الكبي، ولم يكشف له أي مستقبل، يجب ضبط الجرعة في قصور الكلى. إن المشاركة بين التيليفيودين واللاميفيودين ليست أكثر فعالية من التيليفيودين لوحده.

IV. معالجة أخماج الفيروسات الحلئية

تسبب الفيروسات الحلئية مجموعة واسعة من الأمراض - مثل قرحات البرد (cold sores) والتهاب الدماغ الفيروسي والأخماج التناسلية (وهذه الأخيرة من الأخماج المحددة للأطفال حديثي الولادة). تمارس الأدوية الفعالة ضد هذه الفيروسات تأثيرها أثناء الطور الحاد للحمى الفيروسي ودون أن يكون لها أي تأثير خلال الطور الكامن. وفيما عدا Fomiviren و Foscarnet، فإن جميع هذه الأدوية هي من معاشلات البيورين أو البيريبيدين ويعملان عن طريق تثبيط تركيب DNA الفيروسي.

A. أسيكلوفير Acyclovir

هو النموذج الرئيسي لمضادات فيروسات الحاد. ونوعيته أكبر بكثير من Vidarabine ضد الفيروسات الحلئية، ومن بين الفيروسات التي تستجيب للعلاج به: فيروس الحلأ البسيط من النمط الأول والثاني (HSV-1 و HSV-2) وفيروس الحماق المتطلي Varicella-zoster وبعض أنواع فيروس إبشتاين-بار المسببة لبعض الأخماج، إنه العلاج المختار في التهاب الدماغ الفيروسي الحاد البسيط (HSV Encephalitis)، وهو أكثر فعالية من Vidarabine من حيث إطالة معدل الشفاء. إن أكثر الاستخدامات الشائعة للأسيكلوفير هو علاج أخماج الحلأ التناسلي، كما يعطى بشكل وقائي للمرضى الجراحين المصل قبل زرع نقي العظم وبعد زرع أنقل لحمايتهم أثناء تلقيهم للعلاج المتطلة للمناعة بعد عمليات الزرع.

1. آلية الفصل: الأسيكلوفير هو مماثل للغوانوزين ويفتقر لجزء سكري حقيقي ويتعرض للفسفرة الأحادية بواسطة إنزيم يرمزه فيروس الحلأ ويدعى Thymidine Kinase (الشكل 9-38)، ولهذا فإن أكثر الخلايا المستهدفة هي تلك المخموجة بالفيروس، ومن ثم يتحول الشكل أحادي الفوسفات إلى ثنائي ثم ثلاثي عن طريق إنزيمات الخلية المضيفة. وبعد ذلك، يناهض الأسيكلوفير ثلاثي الفوسفات مع ديوكسي الغوانوزين ثلاثي الفوسفات كركيزة أساسية لإنزيم DNA Polymerase حيث يندمج في سلسلة DNA مسبباً توقف تركيب هذه السلسلة بشكل ميكرو (الشكل 9-38). إن الارتباط غير العكوس بين مشرع primer السلسلة الحاوية على الأسيكلوفير وإنزيم بوليمراز DNA يعطل هذا الإنزيم، إن الدواء قليل الفعالية عند إنزيمات المضيف.

2. الحرائك الدوائية: يمكن أن يعطى هذا الدواء فمويًا أو وريديًا أو بشكل موضعي. إن فعالية تطبيق الدواء موضعي هي أمر مشكوك فيه. ويتوزع الدواء بشكل جيد عبر الجسم بما فيه السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب بشكل جزئي إلى مركبات عاطلة. ويتم الإطراح عبر البول عن طريق الرشع الكبي والإفراز الأنبوبي (الشكل 10-38)، ولذلك يتراكم هذا الدواء عند مرضى القصور الكلوي. Valacyclovir (وهو فالبول إستر) ذا توافر حيوي فموي أكبر بكثير من Acyclovir، حيث يحمله هذا الإستر بسرعة إلى أسيكلوفير ويبلغ مستويات دموية قريبة جدًا من تلك التي يتم الحصول عليها عند إعطاء الأسيكلوفير عبر الطريق الوريدي.

3. التأثيرات الجانبية: تعتمد هذه التأثيرات على طريق الإعطاء، ضل سبيل المثال، قد يحدث تهيج في مكان التطبيق الموضعي، وقد يعاني المريض من صداع، إسهال،



الشكل 10.38

طرق إعطاء واستقلاب الأسيكلوفير



الشكل 11.36

طرق إعطاء واستقلاب الفوسيدوفير

غثاين وقىء بعد إعطائه فمويًا. يشاهد أحياناً اضطراب عابر في الوظيفة الكلوية عند المرضى المتخفين والذين يتلقون جرعات عالية من الدواء عبر الحقن الوريدي. ويمكن أن تسبب الجرعة العالية من Valacyclovir اضطرابات هضمية وقرصية نقص الصفائح الخثرية عند المرضى المصابين بالإيدز.

4. المقاومة: عند بعض الذراري الفيروسية المقاومة وجد تغير في تركيب كل من thymidine kinase و DNA polymerase وخاصة عند المرضى المتخفين مناعياً. قد تحدث مقاومة متصالية لبعض الأسايكلوفيرات الأخرى. [ملاحظة: بعد الفيروس المضخم للخلايا CMV من الفيروسات المقاومة لأنه يمتلك إنزيم Thymidine Kinase الفيروسي].

B. سيدوفوفير Cidofovir

يستعمل لعلاج التهاب الشبكية بـ CMV عند مرضى الإيدز. وهو مضاد نيكليوتيدي لاسيتوزين، لا تعتمد شفرته على الإنزيمات الفيروسية، ويقوم بتثبيط تركيب DNA الفيروسي. الإطراح البطيء لمستقبلاته داخل الخلايا يسمح بإطالة الفترة الفاصلة بين الجرعات ويتدخل في القشرة الوريدية الدائمة المستخدمة لتسريب Ganciclovir. ويتوافر بأشكال صيدلانية متعددة للحقن الوريدي والحقن داخل الجسم الزجاجي (بين العدسة والشبكية) ولتنطيق موضعي. يسبب هذا الدواء سمية كلوية شديدة (الشكل 11-38)، وهو مضاد استقلاب عند المرضى الذين لديهم اضطرابات كلوية أو عند وجود أدوية لها تأثير سمي على الكلية كمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. وقد يحدث نقص معدلات وحماض استقلابي وانخفاض ضغط داخل القلعة. يجب إعطاء Probenecid مع Cidofovir لتخفيف من خطر سميته الكلوية. ولكن Probenecid نفسه يسبب بعض التأثيرات الجانبية غير المرغوبة كالانذاعات والصداع والحمى والغثاين. لقد انخفض انتشار الإصابة بأخماج CMV عند المتخفين مناعياً بشكل ملحوظ بعد البدء بالمعالجة ذات الفعالية العالية المضادة للفيروسات القهقرية (Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART ونتيجة لذلك فقد تراجعت أهمية Cidofovir في علاج هؤلاء المرضى.

C. فوميفيرسين Fomivirsen

هو Antisense Oligonucleotide فعال ضد mRNA لفيروس CMV. ويحصر استعماله عند مرضى التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا الذين لا يتحملون الأدوية الأخرى أو فشلت معالجتهم بها. ويعطى بعد إثبات Cidofovir بحوالي أسبوعين إلى أربعة أسابيع وذلك لتقليل السمية الناتجة. الدواء معد للحقن داخل الجسم الزجاجي، ومن تأثيراته الجانبية الشائعة التهاب القرصية، التهاب الجسم الزجاجي وتغيرات في الرؤية.

D. فوسكارنيت Foscarnet

خلافاً لمعظم الأدوية المضادة للفيروسات، فإن الفوسكارنيت ليس من مضاهيات البيورين أو البيريميدين، وإنما هو فوسفونوفورمات (مشتق من البيروفوسفات) ولا يحتاج إلى تفعيل بالكيناز الفيروسي (أو البشري). ولهذا الدواء فعالية واسعة مضادة للفيروسات في الزجاج. ويستخدم لعلاج التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا عند المرضى المتخفين مناعياً وأخماج العلاء البسيط والحلأ النطاقي المقاومة للأسايكلوفير. يعمل الفوسكارنيت عن طريق التثبيط العكسي لبوليمراز RNA ببوليمراز DNA وبالتالي التأثير على تركيب DNA و RNA الفيروسي. إن المسؤل عن وجود فيروسات مقاومة هو الطفرات التي تطلق بنية إنزيم البوليمراز (من غير الشائع حدوث مقاومة متصالية بين الفوسكارنيت و Ganciclovir أو Acyclovir). يمتص هذا الدواء فمويًا بشكل سيئ ولذلك فيجب أن يعطى حقناً وريدياً، كما يجب



الشكل 12.38

طرق إعطاء واستقلاب الغانسيكلوفير



الشكل 13.38

طريقة إعطاء واستقلاب الفوسكارنيت



الشكل 14.38

طريقة إعطاء واستقلاب كل من الجانسيكلوفير والغانسيكلوفير

أن يعطى بشكل متواتر خوفاً من حدوث التسمم عندما تنخفض المستويات البلازمية. ينتشر الدواء في كامل الجسم، ويدخل أكثر من 10% منه إلى الممرات العظمية حيث يتصرّف منه ببطء شديد، يطرح الدواء الأصلي في البول عبر الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي (الشكل 12-38). تتضمن التأثيرات الجانبية: السمية الكلوية، فقر الدم، الغثبان والحمى. كما ويشاهد أيضاً نقص الكالسيوم والمغنيزيوم (شاردين ثنائيي الشحنة) نتيجة الاستقلاب Chelation. وبالإضافة لذلك فقد سجلت حالات حدثت فيها لانظيمات قلبية، سرع، نقص بوتاسيوم ونقص أو فرط الفوسفات.

E. غانسايلكوفير Ganciclovir

هو مضاد للأنسايلكوفير ولكنه ذو فعالية أكبر منه بحوالي 80-8 مرة في علاج الفيروس المضطعم للخلايا CMV - الفجج الفيروسي الوحيد الذي يستخدم هذا الدواء لعلاج. وهو متوافر حالياً لعلاج التهاب الشبكية بـ GMV عند المرضى المثبطين مناعياً وكعلاج وقائي لـ GMV عند المرضى الخاضعين لعمليات الزرع.

1. آلية الفعل: كما هو الحال مع الأنسايلكوفير، يتم تفعيل الغانسايلكوفير عبر تحوله إلى نيكليوزيد ثلاثي الفوسفات بواسطة الإنزيمات الفيروسية والخلوية، حيث يعتمد السبيل الفعلي على الفيروس. وبما أن فيروس CMV يفتقر لإنزيم Thymidine Kinase فهو يشكل النيكليوزيد ثلاثي الفوسفات عبر طريق آخر. يقوم النيكليوتيد بتثبيط إنزيم بوليميراز DNA بشكل تنافسي ويقوم بالاندماج مع سلسلة DNA مسبباً تناقص سرعة إطالتها.

2. الحرائك الدوائية: يعطى هذا الدواء وريدياً، ويتوزع في كامل أنحاء الجسم بما فيه السائل الدماغي الشوكي CSF. يطرح في البول عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي (الشكل 13-38)، ولذلك فهو يتركز عند مرضى قصور الوظيفة الكلوية (مثل الأنسايلكوفير). Valganciclovir هو فاعل إستر Valyl ester لـ Ganciclovir، وله مثل Valganciclovir فعالية حيوية قموية ممتازة لأن الظلمة السريعة التي تتم في الأمعاء والكبد بعد الإعطاء الفموي تقود للوصول لمستويات عالية منه في البلازما.

3. التأثيرات الضائرة: تتضمن نقص عدلات شديد معتمد على الجرعة. (قد تؤدي المعالجة المشتركة مع Zidovudine أو Azathioprine أو Mycophenolate Mofetil إلى زيادة نقص العدلات). الغانسايلكوفير سرطناً ومشوه لآجنة عند حيوانات التجربة.

4. المقاومة: لقد اكتشفت ذراري مقاومة من الفيروس المضطعم للخلايا احتوت على مستويات قليلة من ثلاثي فوسفات الغانسايلكوفير.

F. بنيسيكوفير وفاميسيكوفير Penciclovir and Famciclovir

البنيسيكوفير هو مشتق نيكليوزيدي غوانوزيني لا حاد، فعال ضد HSV-1 و HSV-2، و VZV، ويطلق فقط بشكل موضعي (الشكل 14-38) ويتعرض للفسفرة الأحادية بواسطة إنزيم Thymidine Kinase الفيروسي، وتكمل الأنظمة الخلوية تشكيل النيكليوزيد ثلاثي الفوسفات والذي يثبط إنزيم بوليميراز DNA في HSV. ولـ Penciclovir ثلاثي الفوسفات عمر نصف داخل خلوي أطول بحوالي 30-20 مرة من العمر النصفى لـ Acyclovir ثلاثي الفوسفات، يمتص هذا الدواء بشكل زهيد عند تطبيقه موضعياً ويحتمل بشكل جيد. تنقص مدة الألم ويعجل الشفاء بمقدار نصف يوم بالمقارنة مع الأشخاص المعالجين بالفنل. أما الفاميسيكوفير فهو مضاد لحاد آخر لـ -ديوكسي غوانوزين، وهو طليعة دوائية تحول بعد استقلابها إلى Penciclovir فعال. طليقة المضاد للفيروسات مشابهة لطليقة Ganciclovir ولكنه يعطى فقط لمعالجة أحماج الحلاّ النطاقي العادة، هذا الدواء فعال عند إعطائه عبر الطريق الفموي (الشكل

14-38). تتضمن التأثيرات الجانبية الصداع والغثيان. ولقد أظهرت الدراسات التجريبية على الحيوانات زيادة نسبية حدوث السرطانات الغذائية التذبية وحدوث سمية خصوصية.

G. فيدارابين (Vidarabine (ara-A)

هو واحد من أقوى مضاهئات النيكليوزيد، واسمه الكيميائي (arabinofuranosyl adenine)، ولكن سرعان ما استبدل سريريًا بالأسايكلوفير الأكثر فعالية وأمانًا منه. وعلى الرغم من فعاليته المضادة لـ HSV-2 و VZV فإن استعماله ينحصر في علاج التهاب القرنية الحاد والوقائي Vaccinal Keratitis. وعلاج التهاب القرنية والملتحمة بـ HSV. [ملاحظة: يتوافق هذا الدواء على شكل مرهم عيني فقط،] يتحول مماثل الأدينوزين هذا داخل الخلية إلى مماثل 5-ثلاثي الفوسفات Triphosphate-5 (ara-ATP) والذي يثبط تركيب DNA الفيروسي. لقد اكتشف أن بعض ذراري HSV المقاومة لديها أنظيم بوليمراز DNA ذو تركيب مغاير.

السمية	آلية الفعل	الفيروسات أو الأمراض المتأثرة
Acyclovir	يستقلب إلى ثلاثي فوسفات الأسايكلوفير والذي يثبط أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط - داء المنطقية - الفيروس المضخم للخلايا الانفلونزا A
Amantadine	تعمل على قلة البروتين M2 الشاربية وهدرتها على تعديل بقاء الخلية داخل الخلية	الفيروس المضخم للخلايا - يستقلب فقط في التهاب الشبكية الفيروسي
Cidofovir	تثبط أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط - داء المنطقية
Famciclovir	مثل آلية الأسايكلوفير	الفيروس المضخم للخلايا - الحلأ البسيط - الحلأ البسيط - الحلأ البسيط
Foscarnet	تثبط كل من أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي وأنظيم الانتساخ العكسي عند مواقع ارتباط الفيروسوفوسفات	الفيروس المضخم للخلايا - الحلأ البسيط - الحلأ البسيط - الحلأ البسيط
Ganciclovir	يستقلب إلى ثلاثي فوسفات الغانيسيكلوفير	الفيروس المضخم للخلايا
Interferon-α	خفي أنظيمات الخلية التي تدخل في تركيب البروتين الفيروسي	التهاب الكبد C، فيروس الحلأ A، الفيروس الغليصومي، غين كابوزي - ابيضاض الخلايا للشعرة - الالتهابات الشفوية المزمنة
Lamivudine	تثبط أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي والانتساخ العكسي	التهاب الكبد B (الحالات المزمنة)، فيروس عوز الثلاثة المكتسب، من التهاب (HIV)
Oseltamivir	تثبط أنظيم النوراميداز الفيروسي	الانفلونزا A
Penciclovir	يستقلب إلى ثلاثي فوسفات البنسيسيكلوفير والذي يثبط بوليمراز الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط
Ribavirin	يتداخل مع الـ RNA لفيروس الفيروسي	حمى لايس فيروس، التهاب الكبدية الحادة، التهاب الكبد C (الحالات المزمنة) - مشاركة مع الانفلونزا مع التهاب الفيروسات الحادة التنفسية عند الأطفال والأطفال
Rimantadine	مثل الأمانتادين	الانفلونزا A
Valacyclovir	مثل الأسايكلوفير	الحلأ البسيط، داء المنطقية، الفيروس المضخم للخلايا
Vidarabine	يثبط تركيب الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط، أو 2 داء المنطقية - ينحصر استعمالها في معالجة التهاب القرنية الحاد عند المرضى المخططين مناعياً
Zanamivir	يثبط أنظيم النوراميداز الفيروسي	الانفلونزا A

H. تريافلوريدين Trifluridine

هو مماثل نيكليوزيدي بيريميديني مغلول، ويشبه بنوييا إلى حد بعيد الثايميدين، والشارف الوحيد بينهما هو استبدال مجموعة ميثيل في حلقة البيريميدين في الثايميدين بمجموعة ثلاثي فلوروميثيل. وحالما يتحول الدواء إلى ثلاثي فوسفات فإنه يعتقد بأنه يتدخل بشكل تنافسي اندماج الثايميدين ثلاثي الفوسفات مع DNA الفيروسي، ويرتبط بدرجة أقل مع DNA الفيروسي مؤديا إلى تركيب DNA معطل والذي يجعل الفيروس غير قادر على التضاعف، إن تريافلوريدين وفيد الفوسفات هو مثبط غير عكوس لإنزيم thymidine synthase الفيروسي، ويعتبر هو عموما الدواء المختار لمعالجة التهاب الملتحمة والقرنية بـ HSV والتهاب القرنية الظهاري الناكس، ولأن الشكل ثلاثي الفوسفات من التريافلوريدين يمكنه أن يندمج إلى درجة ما مع DNA الخلوي فإن الدواء يعتبر ساما جدا إذا ما أعطي بالطريق الجهازى، ولذلك فهو يطبق فقط بشكل موضعي كمحلول في العين، العمر النصفى 12 دقيقة تقريبا مما يتطلب إعطاء متكررا للدواء، تتضمن التأثيرات الجانبية تخريشا عابرا للمخ والمعدة في الأجنان، يلخص الشكل 15-38 بعض الأدوية المضادة للفيروسات.

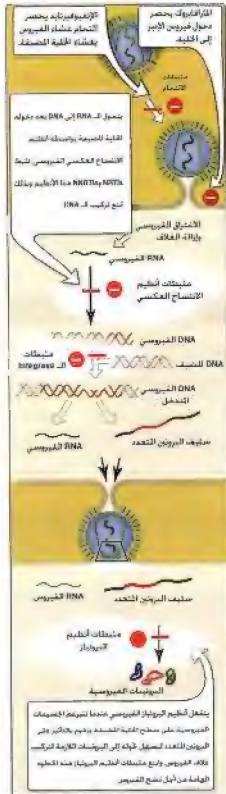
V. نظرة عامة حول معالجة مرض الإيدز

قبل البدء باستخدام Zidovudine لعلاج مرض الإيدز عام 1987، كانت معالجة أحماج فيروس عوز أمانعة المكتسب تركز على إنقاص نسبة حدوث الأحماج الانتهازية المسؤولة عن معدل المراضة والوفيات المرتفع عند مرضى الإيدز أكثر من تركيزها على تثبيط تكاثر الفيروس نفسه. أما الآن، فقد تم فهم دورة حياة الفيروس (الشكل 10-36) ومثل نظام علاج عالي الفعالية يعتمد على المشاركة بين أدوية تثبط انتساخ الفيروس وتحافظ لدرجة ما على القدرة المناعية للمريض. ويسمى هذا النظام العلاجي بـ HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy (الشكل 17-38). هناك ثلاثة مجموعات من الأدوية المضادة لانتساخ الفيروس، كل منها يستهدف واحداً أو أكثر من العمليات الحيوية الفيروسية؛ وهي: مثبطات إنزيم المنتسخة العكسية للنيكليوزيد والنكليوزيد (NRTIs)، ومثبطات إنزيم المنتسخة العكسية غير النيكليوزيدي (NNRTIs)، ومثبطات إنزيم البروتياز، ومثبطات الدخول، ومثبطات إنزيم integrase، وتقود التوصيات العالية للمعالجة المبكرة إعطاء دوائين NRTIs مع دواء من مثبطات البروتياز أو NNRTIs. ويعتمد اختيار المعالجة المشاركة المتناسية على (1) تجنب استعمال دوائين من مشابه النيكليوزيد ذاته، (2) تجنب التدخل بين السمية وخصائص التمثع المورثي والشكلي للفيروس، (3) عوامل تتعلق بالمريض كأمراض المرض ووجود أمراض أخرى، (4) تأثير التداخلات الدوائية، و (5) سهولة التقيد والالتزام بالنظام العلاجي المقعد، وإن أهداف العلاج هي إبطاء تكثيف الانتساخ الفيروسي لذروته، واستعادة الوظيفة المناعية والمحافظة عليها، وإنقاص معدلي المراضة والوفيات المرتبطان بالإيدز، وتحسين نوعية الحياة.

VI. أدوية NRTIs المستعملة لعلاج الإيدز

A. نظرة عامة حول NRTIs

1. آلية الفعل: هي مماثلات للبريوزيدات الأصلية (النيكليوزيدات والنيكليوتيدات المحتوية على البريوز)، والمفتقرة لمجموعة 3-هيدروكسيل، وتفسر حالما تدخل الخلية بواسطة العديد من الأنظمة الخلوية إلى المائل الموافق ثلاثي الفوسفات والذي يندمج بشكل انتقائي في DNA الفيروسي بواسطة إنزيم المنتسخة العكسية. وبسبب غياب مجموعة 3-هيدروكسيل، فلا يتشكل الرابطة 3-5 شائي إستر الفوسفات بين ثلاثي فوسفات النيكليوزيد وسلسلة DNA الأخذة بالتمو، الأمر الذي يؤدي لتوقف تطاول سلسلة DNA. وعلى الرغم من ضعف ألفة هذه الأدوية لإنزيم بوليمراز DNA في كثر من الخلايا البشرية بالمقارنة مع ألفتها لأنظمة الانتساخ



الشكل 16.38

الأدوية المستعملة في الوقاية من الانتساخ.

NNRTI، مثبط إنزيم المنتسخة العكسية

النيكليوزيدي

NNRTI، مثبط إنزيم المنتسخة العكسية غير

النيكليوزيدي.

A الأدوية المتوفرة حالياً	
<p>دوائى مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي</p> <p>البيكلونيد، البيكلونيد</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Abacavir Didanosine Emtricitabine Lamivudine 	<ul style="list-style-type: none"> Tenofavir Zidovudine
<p>مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي</p> <p>مير البيكلونيد</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Delavirdine Efavirenz 	<ul style="list-style-type: none"> Nevirapine Etravirine
<p>مضطرب لنظيم البروتين</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Atazanavir Darunavir Fosamprenavir Indinavir Lopinavir 	<ul style="list-style-type: none"> Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir
<p>مضطرب الانقسام</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Enfuvirtide Mariavics 	
<p>مضطرب الانقسام</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Raltegravir 	
B المشاركة العلاجية	
<p>دوائى مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي</p> <p>مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي</p>	
<p>دواء مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي</p> <p>(مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي)</p>	
<p>دوائى مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي</p> <p>مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي</p>	
<p>دواء مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي</p> <p>مضطرب لنظيم الانقسام الخلوي</p>	

الشكل 17.38

المعالجة عالية المعالجة (HAART) المضادة للفيروسات الفعالة.



الشكل 18.36

طريقة إعطاء وانتقال والتأثيرات الجانبية السمية للزايديفودين (AZT).

العكسي الفيروسي، إلا أنه يبدو أن إنزيم بوليمراز DNA الميتوكوندري غاماً عرضة لاستهدافه من قبل هذه الأدوية عند وصولها للتراكيز العلاجية.

2. **الجرارات الدوائية:** تطرح هذه الأدوية بشكل رئيسي عبر الكلية وجميعها يتطلب ضبط الجرعة، ما عدا الأياكافير الذي يستقلب بواسطة ديهيدروجيناز الكحول وترانستيرياز الغلوكوكونيل، كما أن ضبط الجرعة ضروري عندما تنخفض تصفية الكرياتينين إلى ما دون 50 مل/د.

3. **التأثيرات الضائرة:** يعتقد أن سبب الكثير من الانسدادات الحاصلة عند المعالجة بأدوية NRTIs هو تثبيط إنزيم بوليمراز DNA الميتوكوندري في أنسجة معينة. وكفاءة عامة، فإن مركبات dideoxynucleosidases مثل stavudine و didanosine لها ألفة أكبر لإنزيم بوليمراز DNA الميتوكوندري وتؤدي إلى مثل انسدادات مثل اعتلال الأعصاب المحيطية والتهاب البنكرياس وزيادة شحم الجسم. يجب الحذر عند إعطاء أكثر من دواء واحد من هذه المجموعة خوفاً من حصول سميات مشتركة Overlapping Toxicities. وتتراقب كل أدوية NRTIs عدا Abacavir، Lamivudine مع إمكانية حدوث سمية كبدية معينة تتضمن حدوث حاضى لبني وضخامة كبدية وتشحم كبدي.

4. **التداخلات الدوائية:** نظراً لكون إطرار هذه الأدوية كلياً فليس هنالك الكثير من التداخلات الدوائية ما عدا مع الزايدوفيدوين والتينوفيدوين (انظر أدناه).

5. **المقاومة:** إن حدوث المقاومة تجاه أدوية NRTIs معروف جيداً، وإن الطفرات الأكثر شيوعاً هي طفرة الكودون الفيروسي 184 التي تمنح الفيروس مقاومة عالية نحو اللايفيدوين، ولكن الأهم من ذلك أنها تستعيد الحساسية نحو الزايدوفيدوين والتينوفيدوين. يمكن أن تحدث مقاومة متصالية ومعاكسة تأثير بين أدوية من نفس المجموعة (ثايميدين، سايتوزين، غوانوزين، أدنوزين) ولذلك يمنع استعمال أدوية من نفس المجموعة في نفس الوقت (مثلاً، زايديفودين وستافيدوين).

B. زايديفودين (Zidovudine) (AZT)

تم اعتماده في عام 1987، وهو أول دواء لعلاج الخمج و HIV، وهو مماثل للبيريميدين 3'-azido-2'-deoxythymidine. يستخدم لعلاج الأطفال والبالغين ولوقاية من انتقال الخمج إلى الجنين أثناء الحمل عند الحوامل المصابات، كما ويوصى به كعلاج وقائية عند الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بـ الخمج HIV. يتمتع الدواء بشكل جيد بعد إعطائه عن طريق الفم، وإذا أخذ مع الطعام فإن تراكيز الذروة peak levels ستكون منخفضة مع العلم بأن المقدار الكلي للدواء الممتص لا يتأثر. ويعتبر عيوره للحاجز الدماعي الدوائي ممتازاً للدواء. عمر نصفي يقدر بحوالي الساعة، أما العمر النصفي داخل الخلوي فهو ثلاث ساعات تقريباً. يشترن التسمم الأعظم من الدواء مع التسمم الفلوكوروني في الكبد ومن ثم يطرح في البول (الشكل 18.36). إن هذا الدواء سام للنقي العظم على الرغم مما يبدو عليه من التوعية. كما يحدث الصداع بشكل شائع. تنعز سمية (AZT) عندما ينخفض اقترانه بالعض الفلوكوروني وذلك عند مشاركته مع أدوية مثل: Cimetidine و Indomethacine و Lorazepam و Acetaminophen و Probenecid. يجب ألا يعطى Stavudine و Ribavirin مع AZT وذلك لأنها يتغلان بواسطة نفس السبيل داخل الخلوي الذي يتغل به AZT.

C. ستافيدوين (Stavudine) (d4t)

وهو مضاد للثايميدين Thymidine Analog، ويوجد رابط مضاعف بين ذرتي الكربون 2' و 3' في جزئ السكر. إنه مضطرب قوي ل إنزيمات خلوية مثل بوليمراز DNA سن نوع A و B وبالتالي يؤدي إلى انخفاض تركيزه في DNA الجسيمات الميتوكوندري، مسبباً السمية. يتمتع الدواء بشكل كامل تقريباً



الشكل 19.38

طريقة إعطاء واستقلاب والتأثيرات الجانبية السمية للدايدانوسين.

عند إعطائه عبر الوريد دون أن يتأثر بوجود الطعام. كما يعبر الحاجز الدماغي الدموي. ويشرح حوالي نصف الدواء الأميني في البول. ويؤثر سوء الوظيفة الكلوية سلباً على تصفيته. إن اعتلال الأعصاب المحيطية هو الانسداد السريري الأكثر شيوعاً إلى جانب زيادة شحوم الجسم وقرط شحوم الدم.

D. دايدانوسين (ddI) Didanosine

Didanosine أو ddI هو الدواء الثاني المستعمل في معالجة الخمج بـ HIV-1. وهو يفتقر لمجموعتي 3' و 5' هيدروكسيل. عقب دخوله الخلية المصنفة يتحول ddI حيويًا إلى ثلاثي فوسفات دايدوكسي أدينوزين (ddATP) من خلال سلسلة من التفاعلات التي تتضمن فسفرة ddI وبعد ذلك إضافة جزيء أميني إلى didoxyadenosine أحادي الفوسفات ومن ثم فسفرة الأخير مرة ثانية. ومثل AZT، يتدمج ddATP الناتج في سلسلة DNA مسبباً إيقاف تطاؤل السلسلة. وبسبب عدم استقراره في الوسط الحمضي، فإن الامتصاص يكون أفضل ما يمكن عندما يعطى في الصيام. يعبر الدواء إلى الأميني الدماغي الشوكي ولكن بشكل أقل من AZT. يظهر حوالي 55% من الدواء الأميني في البول (الشكل 19.38). الانسداد بالدواء يتظاهر بشكل رئيسي بحدوث التهاب بكتيري قد يكون مميتاً ويتطلب مراقبة الأميلاز المصلي. أما الانسداد الذي يحد من للجرعة فهو اعتلال الأعصاب المحيطي، ولا ينصح بإعطاء Zalcitabine معه لأنه يسبب نفس التأثيرات الجانبية.

E. تينوفوفير (Tenofovir)

هو أول دواء مضاد للنيكليوتيد استعمل في معالجة مرض الإيدز، وتركيبه: acyclic nucleoside phosphate analog of adenosine-5'-mono phosphate. يتحول بواسطة الإنزيمات الخلوية إلى ثنائي الفوسفات الذي يشبه إنزيم المنتسخة العكسية لفيرس HIV. ومع أنه تحدث المقاومة المتصالية مع أدوية NRTIs الأخرى إلا أن بعض المذاوي المقاومة لـ AZT تستجيب لهذا الدواء. يجب أن يعطى Tenofovir مع الطعام لأن ذلك يزيد توافره الحيوي. عمره النصفي طويل مما يسمح بجرعة يومية واحدة. يطرح الدواء عن طريق الرشح الكبي والإفراز الفعال ومعظمه لا يخضع لأي تغير. يجب مراقبة كرياتينين المصل بشكل مستمر، ويجب ضبط الجرعة في القصور الكلوي. تحدث السمكيات الهضمية بشكل متكرر وتتضمن: الغثاس والإقياء والإسهال (الشكل 20.38). إن Tenofovir هو NRTI الوحيد الذي يسبب تداخلات دوائية مهمة، حيث إذا أعطي مع ddI فإنه يزيد تراكيزه إلى درجة تتطلب تخفيض جرعة ddI. إلا أنه لم يعد ينصح بالشاركة بينهما. Tenofovir ينقص تراكيز Atazanavir الفعالة مما يتطلب تعزيز جرعة هذا الأخير بـ Ritonavir (ص 452).

F. لاميفيودين (Lamivudine) (3TC)

هو 2'-deoxy-3'-thiacytidine (3TC) يستخدم في معالجة HIV بالمشاركة مع AZT مع الحرص على عدم مشاركته مع مثابها السايكوزين الأخرى بسبب تعاكس التأثير بينهما. إنه يعمل على إيقاف تركيب السلسلة الطليعية لـ DNA الفيروسي ويثبط إنزيم المنتسخة العكسية لكل من HIV و HBV. دون أن يكون له أي تأثير على تركيب DNA في الجسيمات الكونورية أو على الخلايا السليفة في نقي العظم. وله توافر حيوي جيد عند إعطائه فمويًا، ويعتمد في إطراره على الكلى. كما أن تحمله جيد.

G. إيميتريسيتابين (Emtricitabine)

هو مشتق فوري لـ Lamivudine، يشبه إنزيم المنتسخة العكسية لفيرس HIV و HBV.



الشكل 20.38

طريقة إعطاء واستقلاب والتأثيرات الجانبية السمية للتينوفوفير.



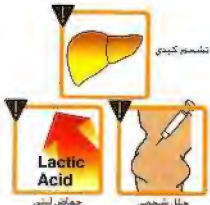
الشكل 21.36

طريقة إعطاء ومخيمير الأباكافير.



الشكل 22.36

تفاعلات فرط الحساسية تجاه الأباكافير.



الشكل 23.36

بعض التأثيرات الضائرة لشبهات النيكليوزيد.

ولقد تبين في إحدى التجارب السريرية الصغيرة أن فعاليته تماثل على الأقل فعالية Lamivudine في علاج مرضى HIV. وهو دواء فعال فمويًا، وتوافره الحيوي الواسطي 99%. عمره النصف في البلازما 10 ساعات وداخل الخلايا 39 ساعة، ويخرج بشكل رئيسي في البول دون أي تغير. وهو لا يؤثر على إنزيمات جملعة CYP450، وليس له أية تداخلات دوائية هامة. من أشيع تأثيراته الجانبية الصداع والإسهال والغثاء والطفح. يسبب هذا الدواء فرطًا تصبغ في الراحتين والأخمصين، وقد يترافق مع حدوث حمض لبني، وتشحم كبد، وضغامة كبدية. قد يسبب سحب الدواء عند مرضى الإيدز تفاقمًا في حالة التهاب الكبد.

3. زالسيتابين (ddc) Zalcitabine

هو أول مشابه للسيتوزين تم تطويره، ولكنه سحب من الأسواق بسبب سميته الشديدة.

4. أباكافير Abacavir

هو مضاد للفانورزين. قد يكون له مقاومة متصالية مع دزان مقاومة AZT و 3TC. يمتص هذا الدواء بشكل جيد عن طريق الفم، وتظهر مستقيباته في البول (الشكل 21-36). ويستقلب معظم الدواء عبر تفاعلات غير معتمدة على جملعة السيستوكروم P450. ولقد اكتشفت له مشتقات لحض الكاربوكسيلي وأخرى مقترنة بالحمض الفلوكوروني. من التأثيرات الجانبية الشائعة الاضطرابات الهضمية والصداع والدوخة. يحدث عند حوالي 85% من المرضى ارتكاس فرط حساسية يتظاهر بحمى دوائية واحدة أو أكثر من الأعراض التالية: طفح، أعراض هضمية، وضغامة تنسية (الشكل 22-36). ويجب أن لا يعاد إعطاء الدواء للأشخاص الذين تحسّنوا عليه سابقًا خوفًا من تطور ارتكاس تحسيسي شديد. وسريع الظهور قد يؤدي إلى الموت، هناك اختبار مورسي لـ HLA اعتمد حديثًا من أجل كشف المرضى الذين يحتمل أن يحدث لديهم هذا الارتكاس. الشكل 23-36 يظهر بعض الارتكاسات الضائرة الشائعة لمائات النيكليوزيد.

VII. أدوية NNRTIs المستعملة في علاج الإيدز

Nonucleoside reverse transcriptase inhibitors هي مثبطات غير تنافسية ذات انتقائية عالية لإنزيم المنتسخة العكسية لنيرس-1 HIV-1، فهي ترتبط مع الإنزيم في موقع قريب من الموقع الفعال فيه، فتعجز على حدوث تغيرات تقريبية تؤدي إلى تبسيط الإنزيم. وهي لا تحتاج للتفعيل من قبل الإنزيمات الخلوية، ومن ميزاتها الرئيسية عدم تأثيرها على العناصر المكونة للدم عند استخدامها. المضيف وعدم حدوث مقاومة متصالية مع أدوية NRTIs. لهذه المجموعة من الأدوية خصائص مشتركة مثل حدوث مقاومة متصالية مع بعضها، وتداخلات دوائية، وكثرة حدوث الارتكاسات التحسسية بها فيها الطقح.

A. نيفيرابين (NVP) Nevirapine

يستخدم هذا الدواء بالمشاركة مع الأدوية الأخرى لعلاج أحماج HIV-1 عند الأمهات والبالغين. ونظرًا لسميته الكبدية الشديدة فيجب ألا يبدأ به عندما يكون تعداد الخلايا التائية CD4 أكثر من 250 خلية/ملم³ عند النساء أو 400 خلية/ملم³ عند الرجال. يمتص الدواء بشكل جيد عن طريق الفم ولا يتأثر امتصاصه بوجود الطعام أو مضادات الحموضة، ونظرًا لولعه بالدمسم فإنه ينتقل إلى الجنين وحليب الأم ويتوزع بشكل كبير في الأنسجة بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي. إخراج



الشكل 24.38

طرق إعطاء واستقلاب وسمية النيفافيرابين



الشكل 25.38

طرق إعطاء واستقلاب الإيفافيرينز



الشكل 26.38

التأثيرات الضارة للإيفافيرينز

هذا الدواء معتمد على استقلابه، حيث يتم إخراج القسم الأعظم منه في البول على شكل مستقلبات هيدروكسيلية مقترنة بالحمض الغلوكوروني (الشكل 38-24). يزيد Nevirapine من استقلاب العديد من الأدوية مثل مانعات الحمل الفموية والنيكوتينازول والميثادون والميترونيدازول والتوفينيدين والثيوفيلين والوارفارين. إن أكثر التأثيرات الجانبية مشاهدة هي الطفح، الحرارة، الصداع، ارتفاع إنزيمات الترانس أميناز المصلية، وسمية كبدية معينة. وتحدث أحياناً تأثيرات جلدية شديدة تتضمن متلازمة ستيفن جونسون وتحلل البشرة التقرخي السام. ومن هنا من الضروري جداً معايرة الجرعة (أو إنقاصها) كل أسبوعين للحد من الارتكاسات البشرية الخطيرة.

B. ديلافيردين (DLV) Delavirdine

لم يخضع هذا الدواء للتجارب السريرية المكثفة كما خضع لها النيفيرابين ولا ينصح باستخدامه كدواء بديل حسب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والبشرية الأمريكية. يمتص هذا الدواء بسرعة عند إعطائه عبر الفم ولا يتأثر بوجود الطعام، ويستقلب بشكل كبير، وتطرح كميات صغيرة جداً من الدواء الأصلي، ويتقسم إخراجها الطريقتان البولي والبرازي. إنه يثبط الاستقلاب الدوائي المعتمد على السيتوكروم P450 بما في ذلك الجملة التي تستقلب مثبطات البيروتياز. يزيد الفلوكسيبتين والنيكوتينازول من المستويات المصلية لهذا الدواء على عكس الفينيتوين والفينوباربيتال والكافايمازين التي تنقص تراكيزه بشكل كبير. الطفح هو التأثير الجانبية الأكثر شيوعاً.

C. إيفافيرينز (EFV) Efavirenz

تؤدي المعالجة به إلى زيادة عدد الخلايا CD4 وإنقاص الحمل الفيروسي بشكل أفضل من المعالجة التي تضم مثبطات البيروتياز مع أدوية NRTIs. وهو لذلك الدواء NNRTI المفضل حسب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والبشرية الأمريكية. يتوزع هذا الدواء بشكل جيد عقب إعطائه فمياً، بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي (الشكل 38-25)، ويمرّز تالو ودية فنية بالدم مع من توافره الحيوي. يرتبط معظم الدواء (99%) بروتينات البلازما عند وصوله للمستويات العلاجية. ويعطى لمرة واحدة في اليوم بسبب نصف عمره الحيوي الطويل والبالغ 40 ساعة. يستقلب هذا الدواء بشكل كبير إلى أشكال غير فعالة. يحفز Elavirenz جملة السيتوكروم P450 بشكل قوي مما قد ينقص تراكيز أدوية تستقلب بواسطة هذه الجملة. معظم التأثيرات الجانبية هي تأثيرات عصبية مركزية يتحملها المريض كصدور الدوخة والصداع وأحلام اليقظة وفقد التركيز (الشكل 38-26). ويقدّر بأن حوالي نصف المرضى يعانون من التأثيرات المذكورة سابقاً والتي تتراجع بعد عدة أسابيع. أما الاندفاعات فهي التأثير الشائع الآخر ويحدث بنسبة 25%. تعتبر الارتكاسات التحسسية الشديدة، والمهددة للحياة من الأمور النادرة. ويعتبر إعطاء هذا الدواء للمرة العامل.

انظر الصفحة 456 للاطلاع على Entravirine دواء الجيل الثاني من NNRTI.

VIII. مثبطات إنزيم بروتياز الـ HIV

لقد غيرت هذه الأدوية من المسير المدمر لمرض الإيدز، فخلال سنة من البدء بالملاج بها في عام 1995 حصل انخفاض في عدد وفيات الأيدز في الولايات المتحدة ومن ثم استقرت المنحنيات عند أعداد معينة (الشكل 38-27).

A. نظرة عامة

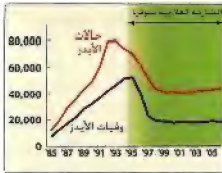
إن لهذه الأدوية الفعالة ميزات مشتركة تميز خصائصها الدوائية.

1. **آلية الفصل:** جميع الأدوية في هذه المجموعة من المنبهات العكسية لإنزيم HIV Aspartyl Protease - وهو الإنزيم الفيروسي المسؤول عن انشطار البروتين المتعدد الفيروسي إلى عدد من الإنزيمات الأساسية (إنزيم النسخة العكسية Reverse Transcriptase، البروتياز و integrase) وإلى العديد من البروتينات البنيوية. تبدي منبهات إنزيم البروتياز ألفة للإنزيمات فيروسي HIV-2 و HIV-1 أكبر بألف مرة على الأقل مما تبديها تجاه الإنزيمات البشرية المقابلة مثل الريتين و Cathepsin E/O. وهذا ما يشير لسميتها الانتقائية. ويؤدي التثبيط إلى توقف إفصاح العزيمات الفيروسية وبالتالي إنتاج جسيمات فيروسية Virions غير قادرة على الإخماج. وقد أدت معالجة Antiretroviral Naïve Patients (وهو مصطلح يشير إلى المرضى الذين لم يتلقوا أي معالجة للإيدز) بدواء واحد من منبهات إنزيم البروتياز ودواءين من مجموعة NRTIs حسب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والبشرية الأمريكية إلى تخفيض الحمل الفيروسي البلازمي إلى مستويات قليلة جداً (صعبة الكشف) عند 60 إلى 95% من المرضى. إن فشل المعالجة تحت هذه الظروف هو على الأغلب نتيجة عدم التزام المريض بالمعالجة.

2. **الحراك الدوائية:** إن التوافر الحيوي لمعظم منبهات أنطيم البروتياز ضعيف، إن تناول وجبة غنية بالدهن يزيد من التوافر الحيوي لبعض هذه الأدوية مثل Nelfinavir و Saquinavir بينما ينقص تناول الأخيرة (الوجبة الدسمة) من التوافر الحيوي لأدوية أخرى مثل Indinavir وقد لا يؤثر على بعضها الآخر. وتعتبر جميع منبهات البروتياز ركائز لأنظمة CYP3A4 من جملة السيستوكروم P450 كما هو الحال مع منبهات البروتياز البشرية والتي تستقلب بواسطة أنظمة أخرى في جملة P450. تستقلب هذه الأدوية بشكل كبير، ولذا فإن كميات قليلة من الدواء الأصلي تفرح في البول دون تغيير. لا حاجة لتعديل الجرعة عند وجود اضطراب في الوظيفة الكلوية. يتأثر توزيع هذه الأدوية بحقيقة أنها تشكل ركيزة أساسية للبروتين السكري P الموجود في مضخة تعمل على إخراج العديد من الأدوية، ومن هنا يتحدد دخولها إلى الدماغ بسبب وجود هذه المضخة في الخلايا البطانية للشعيرات الدموية الدماغية ترتبط جميع هذه الأدوية ببروتينات البلازما وخاصة ألفا-1 Glycoprotein الغمضي. ولهذا أهمية سريرية لأن مستويات البروتين الأخير تزداد كاستجابة للرضوض والجراحة.

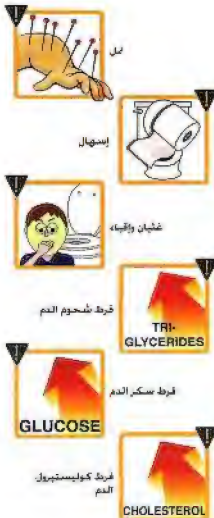
3. **التأثيرات الضائرة:** من التأثيرات الشائعة: تشوش الحس (خدر وتعل) غثيان، قيء وإسهال (الشكل 28-38). وقد يحصل اضطراب في استقلاب السكريات والدهن مثل حدوث الداء السكري وارتفاع غلiserيدات الدم الثلاثية وارتفاع كولسترول الدم. يؤدي الإعطاء الطويل الأمد إلى إعادة توزيع الدهن فتراجع السماكة الشحمية للأطراف وتزداد في البطن وعند قاعدة العنق في الخلف (حبة الجاموس: الشكل 28-38) ويتضخم الثديان. وقد تكشف هذه التغيرات الفيزيائية المريض بأنه مصاب بالإيدز.

4. **التداخلات الدوائية:** هي من المشاكل الشائعة عند المعالجة بمنبهات إنزيم البروتياز وذلك لأنها ليست فقط ركائز لأنظمة CYP وإنما هي أيضاً منبهات لها ويتراوح تأثيرها المثبط بين Ritonavir الأكثر تثبيطاً و Saquinavir الأقل تثبيطاً، ولذا يشجع حدوث التداخلات الدوائية، وإن الأدوية التي تعتمد على الاستقلاب لإيضاف فعالها قد تتراكم إلى مستويات سمية. ومن الأمثلة على التداخلات الدوائية الخطيرة لأدوية يعنى استعمالها مع منبهات البروتياز: انحلال العضلات المحتملة



الشكل 27.38

عدد حالات ووفيات الإيدز في الولايات المتحدة. الخلفية الخضراء تشير إلى السنوات التي دخلت فيها المشاركة العلاجية ضد الفيروسات القهقرية إلى الاستعمال الشائع.



الشكل 28.38

بعض التأثيرات الجانبية لمنبهات بروتياز HIV.



الشكل 29.38

تراكم الشحوم عند قاعدة الرقبة لدى مريض يعالج بدواء مضطرب لأنظمة البروتين

يسبب سيمفاستاتين أو لوفاستاتين، زيادة الترسبات من ميدازولام وتريازولام، النزف من الوارفارين والتثبيط التنفسي من فينتانيل (الشكل 38-30). التداخلات الدوائية الأخرى التي تتطلب تعديل الجرعة والحذر أثناء الاستعمال تتضمن الوارفارين والسليديناتيل والفينيتوين (الشكل 38-31). بالإضافة لذلك، يمكن محفزات إنزيمات CYP أن تسبب نقص التراكيز البلازمية لأنظمة البروتين إلى مستويات منخفضة مؤدية إلى فشل المعالجة، ومن هنا يجب تجنب إعطاء أدوية مثل ريفامبين، الباربيتورات وكاربامازيبين. يجب أن يبدي الطبيب انتباهاً كبيراً مثل هذه التداخلات الدوائية المؤدية والخطيرة.

5. **المقاومة:** تحدث المقاومة نتيجة التراكم التدريجي للطفرات في مورثة البروتينات، تؤدي الطفرات الأولية إلى إنقاص قدرة الفيروس على الانتساخ، ولكن مع تراكم الطفرات تظهر جسيمات فيروسية مقاومة بشكل كبير جداً. تؤدي التراكيز القليلة لظهور سريع للذاري المقاومة.

B. ريتونافير (Ritonavir) (RTV)

هذا الدواء لم يعد يستعمل كمثبط بروتيناز مفرد. وإنما يستعمل كمعزز أو معسن للحرث الدوائية لمثبطات البروتيناز الأخرى. وهو مثبط قوي لـ CYP3A، وإن إعطاء مع ritonavir (بجرعات منخفضة) تزيد التوافر الحيوي لهذا الأخير مما يسمح بالباعدة بين الجرعات، إن مستويات Cmin الأعلى لمثبط البروتيناز الذي تم تعزيزه تساعد أيضاً في منع تطور المقاومة، وبالتالي فإن مثبط البروتيناز الذي تم تعزيزه هو الدواء المفضل في الإرشادات العلاجية لإدارة الخدمات الصحية والبشرية الأمريكية. يستقلب الدواء وي طرح بشكل رئيسي عبر الطريق الصفراوي. عمره النصفى حوالي 3-5 ساعات. يسبب هذا الدواء تداخلات دوائية كثيرة لأنه يثبط جملته السيستوكروم P450. كما يحفز هذا الدواء استقلابه بشكل ذاتي. من أكثر التأثيرات شوبعا: الغثاش والقشع والإسهال وانتميل.

C. ساكوينافير (Saquinavir) (SQV)

يعطى مع جرعة منخفضة من Ritonavir بهدف زيادة توافره الحيوي، والذي يزيد أيضاً عند تناوله مع وجبة غنية بالدهن. ي طرح بشكل رئيسي بواسطة استقلابه عبر الطريق الصفراوي. يجب إعطاؤه عدة مرات في اليوم لأن عمره النصفى هو 12-7 ساعة، ويجب قدر الإمكان أن تتجنب إعطاء الأدوية التي تزيد استقلابه مثل: ريفامبين، ريفابوتين، نيفيرابين وأيفافيرينز. من أشيع التأثيرات الجانبية: الصداع، التعب، الإسهال، الغثاش. اضطرابات معدية ومغوية أخرى. لقد لوحظت زيادة مستويات إنزيمات الترانس أميناز المصلية وخاصة عند مرضى التهاب الكبد B أو C.

D. إندينافير (Indinavir) (IDV)

يتمص بشكل جيد عند إعطائه فمياً، وهو أقل أدوية هذه المجموعة ارتباطاً بالبروتين (60%). تعتبر حموضة المعدة من الشروط الهامة لحديث الامتصاص والذي ينقص عند أخذ الدواء مع الوجبات، ولكن يسمح بأخذ وجبة خفيفة الدسم معه. يتقلب Ritonavir على هذه المشكلة، وقد يسمح بنظام جرعة تؤخذ مرتين في اليوم. يعتمد في إطراره على الاستقلاب والتصفية الكبدية، ولذلك يجب أن تخفض الجرعة عند وجود قصور كبدى. والدواء عمر نصفى هو الأقصر بالمقارنة مع مجموعة ويتقدر بـ 6 ساعات. يُمتثل الدواء بشكل جيد لكن مع حدوث الانفصارات المعدية المغوية والصداع المعتاد. يسبب هذا الدواء بشكل خاص حصيات كلوية وفرفر ييلوزيين الدم، ومن هنا فإن الإمالة الكافية مهم لإنقاذ الإصابة بداء الحصيات الكلوية، فعلى المريض أن يشرب 1.5 لتر من الماء على الأقل كل يوم. بعد عود توزع الدسم من

مقابل	صنف الدواء
كوبديون	مضادات التخثر
إرغوتامين	مشتقات الإرجوت
ريفامبين	أدوية مضادة للمعديات
تريازولام	بنزوديازيبينات
فلوئيكارون	عقار مضاد للإشعاع
سفرنج ناسيك الصبر	مضاد فطري
أوفاستاتين	مشتقات الإرجوت
سيمفاستاتين	HMG CoA
فنتانيل	المخدرات



مثبطات إنزيم البروتيناز

الشكل 30.38

مجموعة الأدوية التي لا يستطع إعطائها مع مثبطات إنزيم البروتيناز

المشاكل المزعجة عند تناول هذا الدواء

E. نيلفينافير Nelfinavir (NFV)

هو مثبط غير ببتيدي لإنزيم البروتياز. ويتميّز بشكل جيد ولا يحتاج لشروط صارمة فيما يتعلق بتناول الطعام والسوائل، فغالباً ما يعطى هذا الدواء مع الطعام. يخضع نيلفينافير للاستقلاب بواسطة إنزيمات CYP. ينتج المستقلب الرئيسي للدواء عبر إنزيم CYP2C19، ولهذا المستقلب تأثير مكافئ للدواء الأصلي ولكنه يبلغ فقط 40% من المستويات المصلية للدواء الأصلي. نيلفينافير هو مثبط البروتياز الوحيد الذي لا يمكن تعزيز تأثيره بالريتونافير لأنه لا يستقلب بشكل كبير بواسطة CYP3A. العمر النصفي للدواء 5 ساعات، أشيع تأثيراته الجانبية هي الإسهالات والتي يمكن السيطرة عليها بإعطاء Loperamide، ومثل بقية أدوية مجموعته، يشبط Nelfinavir استقلاب العديد من الأدوية مما يتطلب تغييرات في جرعة بعضها أو منع مشاركتها معه.

F. فوسامبرينافير Fosamprenavir (fAPV)

هو طليعة دوائية تستقلب إلى amprenavir بعد الإعطاء الفموي. وله عمر نصفي بلازمي طويل يسمح بإعطاء الجرعة كل يومين، كما أن إعطاءه مع الريتونافير يزيد مستوياته البلازمية وينقص الجرعة اليومية الكلية. الفوسامبرينافير والريتونافير الذي يعززه هما من أفضل مثبطات البروتياز حسب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والإنسانية الأمريكية. من تأثيراته الجانبية الشائعة: الغثان، القي، الإسهال، التعب، شواش الحن والصداع. وبكيفية أفراد مجموعته يستطيع هذا الدواء أن يشبط استقلاب أدوية أخرى مما يؤدي إلى ضرورة تعديل جرعتها أو منع إعطائها معه.

G. لوبينافير Lopinavir (LPVn)

وهو مماثل للببتيد من مثبطات إنزيم البروتياز. وهو مثبط بروتياز مفضل استقاراً إلى إدارة الخدمات الصحية والإنسانية الأمريكية. وله توافر حيوي ضعيف جداً ولكنه يعزز بوجود جرعة قليلة من Ritonavir في مستحضره الصيدلاني، [أملحظة: المركب الوحيد المتوفر في الولايات المتحدة يعرف باسم Lopinavir]. الاضطرابات الهضمية وقرط الشحوم الثلاثية في الدم هما التأثيران الضاران الأكثر شيوعاً لهذا الدواء إلى جانب التأثيرات الأخرى المتعلقة بكونه مثبطاً للبروتياز. وبكافي أفراد مجموعته الدوائية يمكن لهذا الدواء أن يشبط استقلاب أدوية أخرى مما يتطلب تعديل جرعتها أو منع استخدامها معه. يجب أن تتجنب إعطاء المحفزات الإنزيمية وكذلك تقبّع شعير القديس جون لأنهما ينقصان التراكيز البلازمية للدواء. يحتوي المحلول الفموي على الكحول ومن هنا قد يسبب إعطاء ديسولفيرام أو الميترونيدازول معه تأثيرات غير مرغوبة.

H. أتازانافير Atazanavir (ATV)

إنه يشبط بروتياز HIV، مع أنه بعيد نبوياً عن مثبطات إنزيم البروتياز الأخرى. وبالمشاركة مع الريتونافير فإنها مثبطا البروتياز الوحيدان اللذان يعطيان بجرعة واحدة يومياً. يمتص بشكل جيد عن طريق الفم، ويزيد تناول الطعام من امتصاصه وتوافره الحيوي. يرتبط قسم كبير من الدواء ببروتينات البلازما (86%) ويستقلب بواسطة التحول الحيوي المحفز بإنزيم CYP3A4. يطرش بشكل رئيسي عبر الصفراء، ومع أن عمره النصفي يقدر بحوالي 7 ساعات، فإنه يعطى لمرة واحدة في اليوم. والدواء مثبط تنافسي لإنزيم الغلوكونيد ترانسفيراز، وهذا فإن قرط بيليروبين الدم السليم واليرقان من التأثيرات الجانبية المعروفة. يطيل الأتازانافير من الفترة

مثال	صنف الدواء
Warfarin	مضادات التعثر
Phenytoin	مضادات الاختلاج
Voriconazole	مضادات الفطور
Ribavirin	مضادات الفيروسات
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	أدوية خلل الانتصاب
Atorvastatin	خافضات الشحوم
Methadone	مخدرات



مثبطات البروتياز

الشكل 31.38

الأدوية التي تتطلب تعديل الجرعة أو الحذر أثناء استعمالها مع أي مثبط للبروتياز.

PA ويمنع نظم القلب، ينقص هذا الدواء من خطر حدوث قرح شحميات الدم. ولكن من غير المعروف ما إذا كان أقل إحداثاً لمقاومة الإنسولين والعزل الشحمي من بقية مثبطات البروتياز. وهو مثبط قوي لجملة CYP3A4 ومسؤول عن الكثير من التداخلات الدوائية. يمنع إعطاء هذا الدواء مع مثبطات مضخة البروتون. وتجب المراجعة بين جرعتيه وبين جرعة حاصرات H2 ومضادات الحموضة لمدة 12 ساعة على الأقل.

أ. تيرانافير (Tipranavir) (TPV)

يثبط بروتياز HIV في الفيروسات التي تتساقط مثبطات البروتياز الأخرى. يمتص جيداً عندما يؤخذ مع الطعام، عمره النصفى ست ساعات، ويجب أن يؤخذ مرتين في اليوم بالمشاركة مع الريتونايفير. كما أن له تأثيراً فريداً حيث يحث الساييتوكروم P450 بالإضافة لكونه ركيزة بحيث يختلف عن مثبطات البروتياز الأخرى. التأثيرات الجانبية مماثلة لمثبطات البروتياز الأخرى ما عدا إمكانية حدوث التهاب كبدي شديد وفاتل وقد يحدث نادراً نزف داخل الفم مهيئ أو غير مهيئ. ويعاني معظم المرضى من مرضية مستعينة. إن هذا الدواء يفيد كعلاج منقذ عند المرضى الذين تحدث لديهم مقاومة لأدوية متعددة.

د. دارونافير (Darunavir) (DRV)

هو أخير مثبط للبروتياز تمت الموافقة عليه، وهو فعال ضد بروتياز HIV المقاوم للمثبطات الأخرى. يمتص جيداً عندما يؤخذ مع الطعام، والعمر النصفى للإخراج النهائي 15 ساعة عندما يعطى مع ريتونايفير. يستقلب الدواء بشكل كبير بواسطة إنزيمات CYP3A وهو مثبط لها أيضاً. التأثيرات الجانبية مشابهة لمثبطات البروتياز الأخرى بالإضافة إلى حدوث طفح جلدي، التشنجات الباكترية، ينخفض خطى حدوث قرح شحوم الدم، ولكن من غير المعروف ما إذا كان هذا الدواء أقل إحداثاً لمقاومة الإنسولين والعزل الشحمي كما يحدث مع مثبطات البروتياز الأخرى. الدواء مفيد كعلاج منقذ عند المرضى الذين تحدث لديهم مقاومة لأدوية متعددة، كما أن هناك دراسات قيد الإجراء حول فعاليتها لدى المرضى الذين لم يعالجوا من قبل.

يقدم (الشكل 38-82) ملخص عن الأدوية المثبطة لإنزيم البروتياز.

IX. مثبطات الدخول Entry Inhibitors

أ. إنفوفيرتايد (Enfuvirtide)

يعد Enfuvirtide أول الأدوية الجديدة المضادة للفيروسات القهقرية والمعروفة بمثبطات الدخول. Enfuvirtide هو مثبط التعام. وحتى يدخل الفيروس إلى الخلية المضيفة، يوجب أن يلتصق غشائه مع غشاء تلك الخلية عبر سلسلة من التبدلات البنيوية في البروتين gp41 السكري العابر للغشاء gp41. والدواء عبارة عن ببتيد مكون من 36 حمضاً أمينياً والذي يرتبط بـ gp41 مانعاً حدوث التغيير البنيوي المذكور. يستخدم الدواء بالمشاركة مع الأدوية الأخرى لعلاج المرضى الذين عولجوا مسبقاً بالأدوية الأخرى مع أدلة على بقاء الانتساخ الفيروسي على الرغم من استمرار تلك المعالجة. ولأنه ببتيد، فيجب إعطاؤه تحت الجلد. ولذلك فمعظم التأثيرات الجانبية والتي تحدث عند كل المرضى تقريباً تعود لعملية الحقن متضمنة: الألم والحمامي

[illegible]

ملخص عن الأدوية المبيطة لأنظمة البروتينات

[ملاحظه: یہ جگہ شکل حسب ذیل پر مبنی ہے]

الليومنا فير والريتونا فير وذلك كي يشبط الريتونا

استقلاب اللوبينافير وبالتالي العمل على زيادة

المستويات البلازمية للأخير.)

B. مارافايروك Mataviroc

X. مثبطات إنزيم الإنتيجراز Integrase Inhibitors

A. رالتيجرافير (RAL) Raltegravir

هو أول أدوية المجموعة الجديدة المضادة للفيروسات القهقرية والمعرفة بمثبطات الإنترغاز. يثبط الدواء بشكل فوري الخطوة الأخيرة في تكامل نقل DNA الفيروسي إلى DNA الخلايا البشرية. للدواء عمر نصفي يقدر بنحو ساعات ولذلك يمكن إعطاؤه مرتان يوميا. سبيل استقلابه يتضمن إضافة حمض جلوكوروني بتواسط UGT2A1. وبذلك لا تحدث تداخلات دوائية مع محفزات ومثبطات وركائز CYP450. الدواء جيد التحمل، أكثر تأثيراته الجانبية شيوعا هي الغثاس والصداخ والإسهال. يستعمل الدواء بالمشاركة مع المثبطات الأخرى للفيروسات القهقرية في معالجة المرضى الذين تلقوا علاجا مسبقا بالأدوية الأخرى مع أدلة على بقاء الانتعاش الفيروسي على الرغم من استمرار تلك المعالجة.

ملاحظة إضافية: إنترافيرين هو أول دواء من جيل NNRTI، وهو فعال ضد الكثير من ذراري فيروس الأيدز المقاومة للجيل الأول من NNRTI. إن ذراري فيروس الأيدز التي لديها طفرة مقاومة K103N للجيل الأول من NNRTI هي حساسة بشكل كامل للإنترافيرين، وعلى غير النقص، يتوزع الدواء بشكل جيد وتوافره الجيوي أفضل عندما يؤخذ مع وجبة دسمة، ومع أن عمره النصفى حوالي 40 فإنه يعطى مرتين يومياً. يستقبل الدواء بشكل واسع إلى منتجات عاطلة. وهو محفز قوي لـ P460 ولذلك يجب زيادة جرعات الأدوية التي تعتمد ركاز لـ P460 عندما تعطى معه. وما عدا ذلك فإن الدواء جيد التحمل وليس له التأثيرات العصبية المركزية المشاهدة مع الإينافافيرين، كما أن تصنيفه في الحجر على فئة B، ويستطيع الدواء لعلاج المرضى الذين تلقوا علاجاً مسبقاً بالأدوية الأخرى مع أدلة على بقاء الاستساخ الفيروسي على الرغم من استمرار تلك الملاحظة.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.38. شاب عمره 30 سنة مصاب بالإيدز يعالج بنظام HAART. وبعد 4 أسابيع من المعالجة، جاء إلى قسم الإسعاف مشتكياً من حمى ومفصح وانزعاج هضمي. أي من الأدوية التالية هو الأكثر احتمالاً لأن يسبب هذه الأعراض؟

- .Zidovudine A
- .Nelfinavir B
- .Abacavir C
- .Efavirenz D
- .Darunavir E

2.38. لأي من الأدوية التالية تعود هذه التأثيرات الجانبية الشائعة: العرواءات، الحرارة والألام العضلية؟

- .Acyclovir A
- .Ganciclovir B
- .Oseltamivir C
- .Interferon D
- .Ribavirin E

3.38. امرأة إيجابية HIV، شغصن لديها التهاب شبكية بالفيروس المضخم لخلايا ووضعت على نظام HAART معتمد على Zidovudine. أي من الأدوية التالية المضادة لـ CMV من المحتمل أن تسبب المزيد من تثبيط نقي العظم إلى جانب Zidovudine؟

- .Acyclovir A
- .Ganciclovir B
- .Amanadine C
- .Foscarnet D
- .Ribavirin E

4.38. شاب عمره 25 سنة شخص لديه إصابة بعرض الإيدز، ولكن بعد أسبوع من المعالجة أشتكى من صداع وهياج وكوابيس. أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يسبب هذه الأعراض؟

- .Efavirenz A
- .Indinavir B
- .Lamivudine C
- .Nevirapine D
- .Stavudine E

الجواب الصحيح: C. يتميز فرط الحساسية التي يسببها abacavir بالحساسية والطفح والانتعاج الهضمي. وعنده حدوث هذه الأعراض يجب إيقاف العلاج وعدم تجديده ثانية.

الجواب الصحيح: D. يسبب الإينترفيرون أعراضاً متشابهة للإنفلونزا كالعرواءات والحمى والألام العضلية بعد الحقن. العلاقة بالأسيتيلساليسيليك قبل البدء به تخفص من هذه التأثيرات غير المرغوبة. الأدوية الأخرى لا تسبب هذه التأثيرات الجانبية.

الجواب الصحيح: B. Ganciclovir هو مثبط لنقي العظم ومشتركه مع zidovudine تزيد من خطر نقص المعتدلات وفقر الدم. Foscarnet فعالية مضادة لـ CMV ولكنه لا يثبط نقي العظم. الأدوية الأخرى غير فعالة في معالجة إجماع CMV.

الجواب الصحيح: A. تعتبر الأعراض العصبية المركبة من مبرر المعالجة بـ efavirenz وخاصة عند البدء بها. وتقبل تقريباً عند 50% من المرضى المعالجين. تخفص هذه الأعراض عند الاستمرار بالمعالجة بـ efavirenz. أما الأدوية الأخرى فمن غير المحتمل أن تسبب أعراضاً عصبية مركبة.

١. نظرة عامة

يُقدر بأن 25% من سكان الولايات المتحدة يشخص لهم السرطان أثناء الحياة، مع وجود 1.4 مليون حالة مُشخصة جديدة كل سنة. ويشفي أقل من ربع هؤلاء المرضى إما بالجراحة أو بالعلاج الشعاعية الموضعية. أما معظم الياقين فسيُلقون معالجة كيميائية جهازية في وقت ما أثناء سير المرض ويستؤدي عدد نسبة قليلة منهم (حوالي 10%) ممن لديهم تشخيصات معينة إلى شفاء تام مع هجوع لمدة طويلة. ولكن عند معظم المرضى سيسبب العلاج الكيميائي فقط تراجعاً في المرض، وفي النهاية ستقودهم الاختلالات أو الانتكاسات إلى الموت. إن معدل البقاء على قيد الحياة لخمس سنوات عند مرضى السرطان هو إجمالاً 65%، وبذلك يصنف السرطان بأنه السبب الثاني للموت بعد الأمراض القلبية الوعائية والتي تحتل المرتبة الأولى. (يبين الشكل 1-39 الأدوية المضادة للسرطان والتي ستناقش لاحقاً في هذا الفصل.)

٢. مبادئ المعالجة الكيميائية للسرطان

تسمى هذه الأدوية لإحداث سمية خلوية قاتلة أو موت خلوي مبرمج للخلايا السرطانية بغرض إيقاف ترقى الورم. ويوجه العلاج عموماً نحو DNA أو ضد المواضع الاستقلالية الهامة لانقسام الخلية—مثلاً، يمكن الحد من توافر البيورينات والبيريميدينات والتي تعتبر الوحدات البنائية في تركيب DNA أو RNA (الشكل 2-39). وبشكل نظري، يجب أن تتدخل هذه الأدوية فقط في العمليات الاستقلالية الخلوية الخاصة بالخلايا الخبيثة. ولكن للأسف، معظم هذه الأدوية المتوافرة حديثاً لا تتمتع بالوعية الكافية لتضيق الخلايا التنشؤية. بل تعداها لتؤثر على كل الخلايا الأخذة بالانقسام والتكاثر، الطبيعية والمضادة معاً. ولهذا فكل الأدوية المضادة للورم منحنى جرعة-استجابة متجبر من أجل كل من التأثيرات العلاجية والسمية.

٣. خلط العلاج

١. **هدف العلاج:** إن الهدف النهائي للمعالجة الكيميائية هو إحداث الشفاء (أي، بقيا طويلة الأمد خالية من المرض). ويتطلب الشفاء الحقيقي استئصال كل خلية تنشؤية. وإذا لم تستطع تحقيق الشفاء، فيصبح الهدف من المعالجة هو السيطرة على المرض (إيقاف السرطان من التضخم والانتشار) من أجل إطالة البقاء



الشكل 1.39

ملخص لأدوية المعالجة الكيميائية.



الشكل 2.39

أصلقة عن آلية تأثير الأدوية المضادة للسرطان على توافر طلائع كل من DNA و RNA. dTMP - ديوكسي ثيميدين أحادي الفوسفات

وانحفاظ على حياة طبيعية للمريض متعاشياً مع السرطان كمرض مزمن، وفي كلتا الحالتين، يتم في البداية إنقاص كتلة الخلايا السرطانية Neoplastic Cell Burden أو اختزال حجمها (Debulkied) بواسطة الجراحة و/أو التشعيع، ومن ثم تطبيق المعالجة الكيميائية أو المناعية أو المشتركة بين هاتين المعالجتين (الشكل 3-39). في المراحل المتقدمة، يكون احتمال السيطرة على السرطان ضئيلاً ويكون الهدف التلطيف (أي، تخفيف الأعراض وتجنب حدوث السمية المهددة للحياة). وهذا يعني أن أدوية العلاج الكيميائي قد تستعمل لتخفيف الأعراض الناجمة عن السرطان وتحسين نوعية الحياة، حتى ولو لم يطل الدواء اليقياً.

2. **استطبايات المعالجة:** تستلزم المعالجة الكيميائية عندما يتشتر أنورم ويصبح غير قابل للاستئصال الجراحي، كما تستخدم كمعالجة داعمة للقضاء على النقائل السرطانية المجهري بعد المعالجة الجراحية أو الشعاعية. تدعى المعالجة الكيميائية إطلاة أنجوع فتدعى بالمعالجة الكيميائية للصيانة.

3. **حساسية الورم ودورة النمو:** إن نسبة الخلايا الورمية الموجودة في حالة الانقسام والتكاثر النسبية (Growth Fraction) تؤثر على حساسيتها لمعظم الأدوية الكيميائية. فأكثر الخلايا تأثراً هي تلك التي تنقسم بسرعة، أما الخلايا ببيئة الانقسام فهي الأقل تأثراً. وبشكل عام فإن الخلايا غير المنقسمة (الموجودة في الطور G₀، الشكل 4-39) تتجوعادة من التأثيرات السمية للعديد من تلك الأدوية.

a. **الأدوية التوعية للدورة الخلوية:** تضر كل من الخلايا الطبيعية والورمية بدورة النمو والتكاثر (الشكل 4-39)، ولكن قد يختلف عدد الخلايا الموجودة في كل مرحلة من مراحل الدورة في الأنسجة الطبيعية عنه في الأنسجة التنشوية. ويقال عن الأدوية الكيميائية التي تؤثر قطعاً على الخلايا الآخذة بالانقسام بأنها نوعية للدورة الخلوية cell-cycle specific. وتسمى الأدوية الأخرى أدوية نوعية للدورة الخلوية cell-cycle nonspecific (الشكل 4-39). ومع أن الأدوية الملائوعية تملك عموماً سمية أكبر ضد الخلايا الآخذة بالانقسام، فهي أيضاً مفيدة في معالجة الأورام التي تكون فيها نسبة الخلايا المنقسمة منخفضة جداً.

b. **معدل نمو الورم:** إن معدل النمو في الزجاج لمعظم الأورام الصلبة مرتفع في البداية، ولكن مع ازدياد حجم الورم يأخذ هذا المعدل بالتناقص (الشكل 3-39) والنسب هو عدم توفر الأوكسجين والمواد المغذية نتيجة التوعية الدموية غير الكافية. إن إنقاص حجم الورم بواسطة الجراحة والمعالجة الشعاعية يحرض غالباً الخلايا المتبقية على زيادة معدل تكاثرها، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة حساسيتها للأدوية الكيميائية.

B. أنظمة المعالجة وإيرامها:

غالباً ما تعطي الأدوية اعشادة على مساحة سطح الجسم مع محاولة تخصيص نظام المعالجة بما يلائم كل مريض.

1. **لوغاريتم القتل Log kill:** يتم تدمير الخلايا السرطانية من قبل أدوية المعالجة الكيميائية بعد مرورها بحرائك الطور الأول، مما يعني أن جرعة معينة من الدواء تستطيع أن تدمر نسبة ثابتة من الخلايا. ويطلق على هذه الظاهرة مصطلح Log Kill. فعلى سبيل المثال، يوضع تشخيص الابيضاض الدموي عندما يكون تعداد خلايا الابيضاض حوالي 10⁹. فإذا أدت المعالجة إلى قتل بنسبة 99.999% فهذا يعني أنه قد بقي 0.001% من الـ 10⁹ (أو 10⁶) خلية، ويعرف ذلك بـ five-log kill.



الشكل 3.39

تأثيرات مختلف المعالجات على الحمل الخلوي السرطاني عند مريض افتراضي.

(انخفاض بمقدار 10^9 خلية). ويصبح المريض عند هذه النقطة لا عرضياً، أي أن المرض في حالة هجوع (الشكل 3-99). بالنسبة لمعظم الأورام الجرومية، يؤدي انخفاض Fire-log (أي 100.00 مرة) في عدد العضيات المجهرية إلى الشفاء لأن الجهاز المناعي يستطيع أن يدمر الخلايا الجرومية المتبقية، أما الخلايا الورمية فلا يتم التخلص منها بسهولة ولذلك نحتاج لمعالجة إضافية لاستئصال جميع الخلايا الابيضاضية عن الجسم.

2. **المحميات الدوائية:** تجد بعض الخلايا الورمية (الابيضاضية أو غيرها) في بعض النسيج كالجهاز العصبي ملاذاً آمناً حيث تمنع حصارات القتل بعض الأدوية الكيميائية من الدخول للتسيج، ولذلك يحتاج المريض إلى تشجيع المحور الدماغي الشوكي أو حقن الأدوية في المسافة داخل العنكبوتية للتخلص من الخلايا الابيضاضية في هذا المكان. وبشكل مشابه قد لا تستطيع الأدوية العبور إلى أماكن معينة في الأورام الصلبة.

3. **بروتوكولات المعالجة:** إن المعالجة الكيميائية المشتركة أكثر نجاحاً من تلك المعتمدة على دواء واحد في علاج السرطانات المستجيبة للأدوية الكيميائية.

4. **المشاركات الدوائية:** غالباً ما تتم المشاركة بين أدوية سامة للخلايا مختلفة كميّاً في السمية والمواقع الجزيئية وآليات التأثير وذلك بالجبرعات الكاملة لتلك الأدوية.



الشكل 4.39

تأثيرات الأدوية المضادة للسرطان على دورة نمو خلايا الثدييات.

ويؤدي هذا إلى استجابة بمعدلات عالية نتيجة التأثيرات السامة للخلايا المضافة Additive أو المعززة Potentiated ونتيجة للسميات غير المتداخلة لخلايا المضيف. وفي المقابل، فإن الأدوية التي تملك سمية مشابهة محدودة للجرعة، كتنشيط التقي والسمية الكلوية والسمية القلبية، يمكن أن تعطى مع بعضها بشكل آمن مع إنتفاص جرعة كل منها.

b. مميزات المشاركات الدوائية: (1) تأخير قتل الخلايا الورمية بأكثر قدر ممكن ضمن حدود من السمية المحتملة؛ (2) فعالية ضد مجال واسع من سلالات الخلايا في الجمهرة الورمية المتخلفة، و (3) تأخير أو منع تطور سلالات من الخلايا الورمية المقاومة.

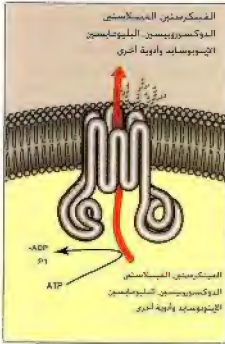
c. بروتوكولات العلاجية: لقد تم تطوير أنظمة كثيرة لعلاج السرطان، ويطلق كل منها على حالة تشيوية معينة. وغالباً ما يُشار لكل منها بلفظة أولائية Acronym (كلمة مؤلفة من الأحرف الأولى لكلمات أخرى)؛ فعلى سبيل المثال، هناك نظام معالجة شائع الاستخدام يسمى POMP - يستخدم لعلاج ابيضاض الدم اللينفاوي الصاد - يتكون من: Vincristine Oncovin (Methotrexate و Prinethol (ميركايتوبورين)، تعطى الأدوية بشكل متقطع (بفاصل 21 يوماً تقريباً) مما يسمح للجهاز المناعي لدى المريض باستعادة فعاليته، الذي يتأثر أيضاً بالعلاجات الكيميائية، وبذلك تخفّض نسبة حدوث الأبحاث.

C. المشاكل المرافقة للعلاج بالأدوية الكيميائية

الأدوية المضادة للسرطان هي ذيفانات تحمل تهديداً قاتلاً للخلايا، ولذا فمن غير المفاجئ أن تُطوّر بعض الخلايا آليات دفاعية مدروسة لتحمي نفسها من هذه الذيفانات الكيميائية. بما فيها أدوية العلاجية الكيميائية.

1. المقاومة: تملك بعض الخلايا التشيوية (مثل خلايا الميلانوما) مقاومة متأصلة (طبيعية) لمعظم الأدوية المضادة للسرطان، بينما قد تملك أنواع أخرى منها مقاومة مكتسبة ضد التأثيرات السمية للخلايا عبر حدوث طفرات وخاصة بعد إعطاء الدواء بجرعات أقل من المثلى ولدة طويلة. ويمكن تقليص تطور المقاومة الدوائية بتطبيق معالجة مشاركة دوائية منقطعة ومكثفة وقصيرة الأمد. كما أن المشاركات الدوائية فعالة أيضاً ضد مجال واسع من الخلايا المقاومة في جمهرة الورم. وهناك آليات مختلفة مسؤولة عن إحداث المقاومة الدوائية، وقد نُوقِش كل منها بشكل منفصل لدى الحديث عن كل دواء على حدة.

2. المقاومة للأدوية المتعددة: إن المسؤول عن مقاومة الأدوية المتعددة هو الانتقاء التدريجي لمورثة مضخّة ترمز بروتينا عابراً للغشاء (غلليكوبروتين-P المسؤول عن التفتيز: S-39)، وتتجم هذه المقاومة عن الضخ خارج الخلية المعتمد على ATP وذلك بوجود الغليكوبروتين P. وقد تحدث أيضاً مقاومة متصالية بعد استعمال أدوية غير متشابهة بنيوياً. فعلى سبيل المثال، الخلايا التي تتاوم التأثيرات السامة Vinea Alkaloids هي أيضاً مقاومة Dactinomycin J والمضادات الحيوية الأنتراساينيكينية والكولشيسين، والعكس صحيح. جميع هذه الأدوية هي مواد تتركب بشكل طبيعي ولكل منها حلقة عطرية كارهة للماء، ولها شحنة إيجابية في الوسط الممتلئ. (ملاحظة: يوجد البروتين السكري M بمستويات قليلة في معظم أنسجة الخلايا ولكن بمستويات عالية ضمن خلايا الكبد والبنكرياس والأعضاء الدقيقة والكولون والغدة الكظرية، ويُفترض أن وجود هذا البروتين هو المسؤول عن المقاومة المتأصلة ضد العلاج الكيميائي والمُشاهدة في السرطانات



الشكل 5.39

الهرى الستة للبروتين السكري P العابرة للغشاء تشكل قناة مركزية تنضخ الأدوية خارج الخلية بالاعتماد على الـ ATP.



الشكل 6.39

مشاركة بين قدرة الأدوية الكيميائية على إحداث تثبيط نقي العظم.

الغذية. يمكن للتركيز العالية لبعض الأدوية (كالفيراباميل) أن تثبط هذه المضخة، وبذلك يتداخل في الضخ خارج الخلية لهذه الأدوية المضادة للسرطان. وللأسف، فإن لهذه الأدوية تأثيرات دوائية جانبية ضائرة، يبحث العلماء حالياً عن حاصرات مضخة خاملة دوائياً.

3. السمية: إن المعالجة الكيميائية الهادفة إلى قتل الخلايا التورمية المنضمة بسرعة تؤثر على الخلايا الطبيعية ذات معدل الانقسام المرتفع (مثل: خلايا مخاطية الفم ونقي العظم والمخاطية المعوية والأشعاع) مساهمة في التظاهرات السمية للعلاج الكيميائي.

أ. التأثيرات الضائرة الشائعة: معظم أدوية المعالجة الكيميائية لها مشعر علاجي ضيق، ويسبب المعالجة بكل هذه الأدوية يحدث (بدرجة قليلة أو كبيرة): قيء، التهاب الفم وخاصة (تساقط الأظفار)، ويسيطر على الإقياء بإعطاء مضادات القيء، بعض الانسمامات كتنشيط النقي (الذي يؤدي لحدوث الأحماج) من التأثيرات الجانبية الشائعة لكثير من هذه الأدوية (الشكل 6-99)، بينما تنحصر بعض التأثيرات الأخرى بأدوية معينة، مثل حدوث الانسمام القلبي مع Doxorubicins، والتليف الرئوي مع Bleomycin، تختلف مدة هذه التأثيرات فيما بينها، فالعاصمة تأثير جانبي عابر أما الانسمامات القلبية والرئوية والمخانة فهي غير عكوسة.

ب. تخفيف التأثيرات الضائرة: يمكن تخفيف بعض التأثيرات السمية من خلال إجراء تخفيف إعطاء الأدوية الوقائية للخلايا، أو تسريب الدواء موضعياً (مثال: ساركوما في الذراع)، أو أخذ جزء من نقي العظم قبيل المعالجة الهجومية ومن ثم إعادة زرعها بعدها، أو إحداث إدرار شديد للوقاية من الانسمامات المائية. ويمكن وبشكل فعال معاكسة فقر الدم العرطل الحاصل بعد العلاج 2 Methotrexate بإعطاء حمض الفوليك (5-methyltetrahydrofolate) acid أو Leucovorin؛ انظر أدناه). كما يمكن حالياً معاكسة نقص العدلات الناتج عن المعالجة بالعديد من الأدوية المضادة للسرطان بإعطاء العامل الإنساني الحاد لسلسلة الخلايا المحيية (Filgrastim).

4. الأورام المعرضة بالمعالجة: يمكن أن تنشأ أورام بعد عشرة سنوات أو أكثر من شفاء الورم الأصلي بالمعالجة المضادة للسرطان، وذلك لأن معظم هذه الأدوية مولدة للطفرات Mutagens (مثل إبيضاض الدم غير النفاوي الحاد). [ملاحظة: تعتبر الأورام المعرضة بالمعالجة الكيميائية من المشاكل الخاصة بالمعالجة بالعوامل المؤلفة Alkylating Agents].

III. مضادات الاستقلاب

إن الأدوية المضادة للاستقلاب تشبه بنوياً المركبات الطبيعية الموجودة في الخلايا، وتعمل بشكل عام على إيقاف توضع خلايا التيكليوتيد البيريبيدينية والبيورينية إما عبر تثبيط تركيبها أو التنافس معها عند تركيب DNA و RNA. وتمارس تأثيراتها الأعطية السامة للخلايا بشكل نوعي على الطور S (وبالتالي على ادارة الخلية).

A. ميثوتريكسات Methotrexate (MTX)

يلعب ميثتاسمين حمض الفوليك دوراً مركزياً في تشكلات استقلابية مختلفة مسؤولة عن نقل وحدات الكربون الواحد one-carbon units وهو ضروري لارتصام وتكاثر

4. الجرائك الدوائية

a. طريق الإعطاء والشوز: يمتص MTX بشكل متغير بالجرعات المنخفضة عبر السبيل الهضمي، ويمكن أن يعطى حقناً عضلياً أو وريدياً أو في المسافة تحت العنكبوتية (الشكل 8-39)، [ملاحظة: MTX لا يستطيع اختراق الحاجز الدماغي الدموي، ولذلك يعطى في المسافة تحت العنكبوتية (داخل القراب) ويمكن من تدوير الخلايا التنشؤية المحتبسة داخل في الجملة العصبية]. ولقد وجدت تراكيز عالية من الدواء في الظهارة المعدية والكبد والكلية بالإضافة لسائل الحين وسائل الانصباب الجنيني، كما يتوزع MTX في الجلد أيضاً.

b. المصير: كما سبق ذكره، يستقلب MTX إلى مشتقات Polyglutamate، ولهذا التحول الاستقلابي أهمية كبيرة لأن هذه المشتقات، التي تثبط أيضاً DHFR، تبقى ضمن الخلية حتى ولو غاب الدواء في الوسط خارج الخلوي، وهذا يخالف حال MTX الصروف داخل الخلية والذي سرعان ما يغادر الخلية حالماً تتناقص مستوياته خارج الخلية. يتعرض MTX في حال وجوده بمستويات عالية إلى الإرجاع في الموقع-7 فيتشكل مشتق ذو فعالية أقل كمضاد للاستقلاب، فهو أقل انحلالاً في الماء، ومن الممكن أن يسبب بيلة بلورية، ولذلك فمن المهم الحفاظ على قنوية البول وإمالة المريض جيداً لتعاشي السمية الكلوية. يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته بشكل رئيسي عبر البول، وقد وجدت آثار منه ومن مستقلباته في البراز نتيجة الإطراح المعوي الكبدي.

5. التأثيرات الضائرة

a. الانسمامات السالطة: إلى جانب الغثيان والقيء والإسهال، فإن أكثر الانسمامات شيوعاً تحدث في النسيج المتجددة باستمرار: حيث يسبب MTX التهاب الفم، وتثبيك نقي العظم، وحماس، والنداعات، وشرى، وخاصة Alopecia، ويمكن أن تتم الوقاية من بعض هذه التأثيرات أو معاكستها بإعطاء Leucovorin (الشكل 7-39) الذي يُعطى بشكل أفضل من قبل الخلايا الطبيعية بالمخارطة مع الخلايا الورمية. يجب أن تبقى جرعات Leucovorin في حدودها الدنيا لتجنب التداخل المحتمل مع فعل MTX المضاد للأورام.

b. الأذية الكلوية: على الرغم من عدم شيوعها أثناء المعالجة التقليدية، فإنها من اختلالات الجرعات العالية من MTX ومستقلباته 7-OH، والتي يمكن أن تتسبب في النيبات الكلوية. يمكن الوقاية من حدوث الأذية الكلوية بقلونة البول وتحميه المريض جيداً.

c. الوظيفة الكبدية: يجب أن تراقب الوظيفة الكبدية لأن الاستخدام طويل الأمد لـ MTX يؤدي إلى حدوث التشمع.

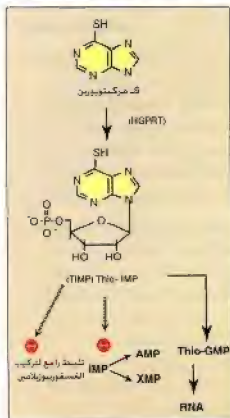
d. الانسمام الرئوي: هو اختلاط نادر، ويحدث عند الأطفال الموضوعين على MTX فيسبب السعال والزلة والحمى والزرأق، وتُشاهد ارتشاحات على صورة الصدر البسيطة، وهذه السمية عكوسة تتراجع عند إيقاف الدواء.

e. الانسمامات العصبية: تحدث عند حقن الدواء في المسافة تحت العنكبوتية (داخل القراب)، وتتضمن تخريش السحايا تحت الصاد، صلابة القشرة، الصداع، والحمى. وقد يحدث نادراً صرع أو اعتلال دماغ أو شلل عظمي. لقد شُبهت



الشكل 8.39

طريقة إعطاء وإطراح الميثوتريكسات



الشكل 9.39

آلية تأثير 6 - ميريكتوبورين.



الشكل 10.39

طريقة إعطاء وإطراح 6 - ميريكتوبورين.

تأثيرات جانبية عصبية دامت لفترة طويلة كصبوية التعلم عند الأطفال الذي أعطوا هذا الدواء بواسطة الحقن في المسافة تحت العنكبوتية.

1. موانع الاستقبال: لقد أثبت أن هذا الدواء مشوه للأجنة ومجهض Abortifacient عند حيوانات التجربة، ولهذا فيجب عدم إعطائه أثناء الحمل [ملاحظة: يستخدم الميتوتريكسات MTX مع ميزورستول لتحريض الإجهاض].

B. 6-ميريكتوبورين 6-Mercaptopurine (6MP)

6-MP هو مضاد حيوي ثيولي للهالبوكزانين، ولقد كان كل من 6-MP و 6-thioguanine من أوائل مضادات البورين التي أثبتت فعاليتها في علاج الأمراض التنشؤية. [ملاحظة: يمارس الأزانثيوبرين، وهو مثبط مناعي، تأثيراته السامة للخلايا بعد التحول إلى 6-MP]. يستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي للمحافظة على هجوع الابيضاض اللبافوي الأرومي الحاد. كما أن مضاعته، الأزانثيوبرين، فعالا في علاج داء كرون.

1. آلية الفعل

a. تشكيل النيكليوتيد: حتى يمارس هذا الدواء تأثيره المضاد للابيضاض، يتوجب عليه أن يعبر إلى الخلايا الهدف حيث يتحول فيها إلى معادل نيكليوتيدي هو 6-mercaptopurine-ribose phosphate (أكثر ما يعرف باسم 6-Thioinosinic Acid و TIMP؛ الشكل 9-39). تتم إضافة ribose phosphate عبر إنزيم (HGPRT، hypaxanthine-guanine phosphoribosyl transferase).

b. تثبيط تركيب البورين: إن العديد من العمليات الاستقلابية تتدخل في التركيب الحيوي للبورين. ولذلك، تتأثر التحويلات المتبادلة بمعاثل النيكليوتيد، TIMP، ويستطيع TIMP، شأنه شأن GMP و AMP و IMP، أن يثبط الخطوة الأولى من طريق اصطناع حلقة البورين (التي يتواسطها إنزيم غلوتاميل فوسفوبوريوزيل بيروفوسفات أميجوترانسفيراز). كما ويثبط TIMP تشكيل AMP و xanthinuric acid من Inosinic acid.

c. الاندماج في الحموض النووية: يتحول TIMP إلى TGMP (ثيوجوانين مونوفوسفات) والذي يندمج في RNA بعد فسفرته إلى ثنائي وثلاثي الفوسفات. كما أن مماثلات الخفض التربيني منقوص الأوكسجين المتشكلة تندمج في DNA وهذا يؤدي إلى إنتاج سلاسل غير وظيفية من DNA و RNA.

2. المقاومة: يترافق حدوث المقاومة مع 1) عدم القدرة على التحول الحيوي لـ 6-MP إلى النيكليوتيد الموافق بسبب نقص مستويات HGPRT (مثال: في تاذر ليش نيهان عوز لهذا الإنزيم)، 2) زيادة نزع الفوسفور، أو 3) زيادة استقلاب الدواء إلى حمض الثايوريك acid thioric أو مستقلبات أخرى.

3. الجراثيمك الدوائية: إن امتصاص الدواء عبر الطريق الفموي ناقص وغير منتظم، يتوزع الدواء في الجسم بشكل واسع ما عدا السائل الدماغي الشوكي (الشكل 10-39). يمكن أن ينقص التوافر الحيوي لـ 6-MP باستقلاب المرور الأولي



الشكل 11.39

إمكانية التداخل الدوائي بين الألوپورينول و 6-مركبتوبورين.

في الكبد؛ ويستقلب 6-MP في الكبد إلى مشتقه 6-methylmercaptopurine أو إلى حمض الثايوبوريك (مستقلب غير ضار)، [ملاحظة: يُحفَّز التفاعل الأخير بواسطة إنزيم Xanthine Oxidase]. بما أن Allopurinol (وهو مثبط لإنزيم Xanthine Oxidase) يستخدم بشكل واسع لإنقاذ فرمض حمض البول في الدم عند مرضى السرطان المعانين كيميائياً، فمن المهم إنقاص جرعة 6-MP بنسبة 75% عند هؤلاء المرضى لتجنب تراكم الدواء وتفاقم الانسمامات (الشكل 11-39). يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته عبر الكلية.

4. **التأثيرات الضائرة:** تثبيط نقي العظم هو الانسمام الرئيسي. وقد يحدث لدى المرضى أيضاً نقص شهية، غثيان، قيء، وإسهال. لقد سجلت حالات حدثت بها انسمامات كبدية على شكل يرقان عند حوالي ثلث المرضى البالغين.

C. 6-ثيوغوانين 6-Thioguanine (6-TG)

هو مضادٌ بيوريني يستخدم بشكل رئيسي لعلاج الالتهاض الدموي الحاد غير اللمفاوي بالمشاركة مع Daunorubicin و Cytarabine. ويجب أن يتحول هذا الدواء داخل الخلية، مثلما يحدث لـ 6-MP، إلى TGMP (والذي يدعى أيضاً 6-thioguanilic acid) بواسطة HGPRT. ثم يتحول TGMP إلى ثيوغوانوزين ثنائي وثلاثي الفوسفات اللذين يتبطان الاصطناع الحيوي لعلقة البيورين وسبقرة GMP إلى ثنائي فوسفات الثيوغوانوزين، ويندمج الشكل النيكلوتيدي لـ 6-TG في DNA مما يؤدي إلى توقف الدورة الخلوية.

1. **الحرائك الدوائية:** الامتصاص الفموي لـ 6-TG (مثل 6-MP) هو ناقص وغير منتظم، ويصل الدواء إلى تركيز أعظمي في البلازما في غضون 4-2 ساعات بعد سوء الهضم. عندما يعطى 6TG فإنه يخضع لإضافة 6-methyl بواسطة إنزيم thionine methyltransferase فيتحول إلى مركب 2-amino-6-methylthiopurine (TPMT) الذي يظهر في البول. فعند المرضى الذين تكون فعالية TPMT لديهم منخفضة أو متوسطية تتراكم لديهم تراكيز أعلى من مستقلبات الثيوغوانين السامة للخلايا بالمقارنة مع المرضى ذوي الفعالية الطبيعية لهذا الإنزيم. يؤدي ذلك إلى تثبيط عالٍ للنقي بشكل غير متوقع ومع حدوث خباثات ثانوية. إن حوالي ثلاثة بالمئة من البيض والسود لديهم إما حذف مشاغل اللواقع أو طفرة في مورثة TPMT. ويضر أن عشرة بالمئة من المرضى قد يكونون معرضين لطفرة زائدة للسمية بسبب الحذف متخالف اللواقع أو طفرة TPMT؛ ولذلك يوصى بإجراء ترميم لـ TPMT قبل العلاج، وبشكل أقل، يتم تشكيل كل من 6-thioxanthine و 6-thiouric أيضاً بفعل الغواناز. ولأن ناتج نزع الأمين، 6-thioanthine، هو مستقلب عاطل، فإن 6-TG قد يعطى لوحده مع allopurinol بدون أي تخفيض في الجرعة.

2. **التأثيرات الضائرة:** تثبيط نقي العظم هو التأثير الضائر المرتبط بالجرعة، ولا ينصح بإعطاء 6-TG كعلاج للصيانة أو بشكل مستمر وطويل الأمد بسبب خطورة حدوث السمية الكبدية.

الشكل 12.39
آلية تأثير 5 - فلورويوراسيل.

E. کلادربین Gladribine

هو 2-Chlorodeoxyadenosine، مضاهي يوريني آخر، يخضع لاضاعلات تشبيه تلك التي حدثت للفلورادارين وبالتالي فيجب أن يتحول إلى نيكليوتيد حتى يمارس تأثيره السام للخلايا. ويتدمج مع النهاية 3' لجزيء DNA عميقاً بذلك يتناول سلسلته، كما يؤثر أيضاً على إصلاح DNA وهو مثبط قوي للإنزيم Ribonucleotide Reductase. تحدث المقاومة تجاهه بأليات مشابهة لتلك التي تحدث مع Fludarabine ومع ذلك فلا تحدث مقاومة متصالية، إن هذا الدواء فعال ضد الأورام التالية: الأيضاض بالخلايا الشجرة، الأيضاض اللمفاوي المزمن، ولحموما لاهودجكين. كما ويمكن بعض الفعالية عند استخدامه لعلاج التسبب المتعدد، يعطى بشكل تسريب مستمر لمدة واحدة، يتوزع في الجسم بما في ذلك المسائل الدماغية الشوكي (CSF)، من تأثيراته الجانبية الشائعة تهليل الدم التي الشريد والجسم، كما سجلت حالات من اعتلال الأعصاب المحيطية. إن هذا الدواء مشوه لأجنة.

5-F. فلورويوراسيل 5-Fuorouracil (5-FU)

هو مضاد حيوي لتثبيط نمو الفيروسات، وفيه ذرة فلورين ثابتة حلت محل ذرة الهيدروجين في الموقع 5 من حلقة اليوراسيل. يتداخل الفلورين في تحويل Deoxyuridylic Acid إلى Thymidylic وبالتالي يحرم الخلية من Thymidine وهو أحد الركائز المهمة في عملية التركيب DNA. ويستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي في معالجة الأورام المتقدمة بطيئة النمو (مثل سرطانات الكولون والمستقيم، الثدي، المبيض، البنكرياس والمعدة). إن المعالجة الداعمة بlevamisole (وهو من الأدوية المضادة للديدان) تحسن البقاء لدى بعض مرضى سرطان الكبد. كما يستخدم 5-FU في معالجة السرطانة قاعدية الخلايا المسطحة بتطبيقه موضعياً.

1. آلية الفعل: يملك 5-FU فعالية مضادة للتقسُّم الخلوي. ويدخل الخلية عبر نظام نقل معتمد على الحامل ويتحول إلى النيكليوتيد منقوص الأوكسجين الموافق (5-fluro-5'-deoxyuridine monophosphate: 5-fUMP) الشكل (39-12) الذي يتنافس مع اليورidine



الشكل 13.39
طريقة إعطاء وإطراح 5-فلورويوراسيل.

مقرنوس الأوكسين أحادي الفوسفات على إنزيم Thymidylate Synthase. يعمل 5-IdUMP كركيزة كاذبة ترتبط مع الإنزيم سابق الذكر وتعيمة N^3, N^3 Methylene Tetrahydrofolate Acid (Leucovorin) لتشكيل معقد ثنائي غير قابل للاستمرار في التفاعلات، وهذا بدوره يؤدي إلى نقص تركيب DNA نتيجة عوز الثيميدين وبالتالي التوجه نحو النمو الخلوي غير المتوازن والموت الخلوي في الخلايا سريعة الانقسام. [ملاحظة: يعطى Leucovorin مع 5-FU لأن تميم الفولات المرجع ضروري في تثبيط Thymidylate Synthase. إن إضافة هذا التميم يزيد فعالية 5FU ليشكل معقداً ثالثاً وينتج تأثيراً مماكساً للبريميدين. مثلاً، تتضمن المعالجة المثالية لسرطان الكولون والمستقيم المتقدم حالياً كلا من 5FU/Leucovorin و Irinotecan.] يندمج 5-FU أيضاً مع RNA وقد اكتشفت مستويات منخفضة منه في DNA: في الحالة الأخيرة، يقوم إنزيم Glycosylase بإزالة 5-FU مما يؤدي إلى أذية الـ DNA. إن 5-FU ينتج تأثيراً مضاداً للسرطان في الطور 5 من الدورة الخلوية.

2. المقاومة: تحدث المقاومة عندما تفقد الخلايا القدرة على تحويل 5-FU إلى شكله الفعال (5-IdUMP)، أو عندما تنهدل مستويات Thymidylate Synthase أو تزيد.

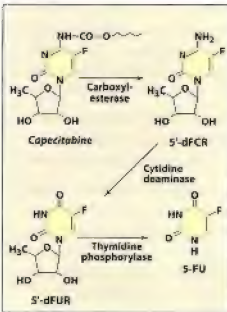
3. الحرائك الدوائية: يعطى هذا الدواء حقناً وريدياً بسبب سميته الشديدة على السبيل المعدي المعوي. كما يطبق موضعياً في حالة سرطان الجلد (الشكل 13.39)، يعبر الدواء بشكل جيد إلى كل النسيج بما فيها السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب بشكل سريع في كل من الكبد والرتة والكلى، ويتم تحويله في النهاية إلى fluoro-β-alanine الذي يطرح في البول، أو إلى CO_2 الذي يطرح مع هواء الزفير. يجب أن تعدل جرعة 5-FU عند وجود سوء في الوظيفة الكلوية، إن زيادة معدل استقلاب هذا الدواء من خلال ارتفاع مستويات dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) يمكن أن تنقص من التوافر الحيوي له. كما أن مستوى DPD يختلف بين الناس بنسبة ستة أضعاف، وإن معرفة فعالية DPD عند المريض تسمح بإعطاء جرعات أكثر ملائمة من 5-FU.

4. التأثيرات الضائرة: تتضمن التأثيرات كثيرة الحدوث: الغثيان، القيء، الإسهال، الحاصة، تقرحات شديدة في مخاطية الفم والسبيل المعدي المعوي، تهبط نقي العظم (بالجرعات الوريدية الكبيرة/البلغات الوريدية)، والقئ. وقد تبين أن القسولات الفموية بالأثيوبورينول تنقص السمية الفموية. ويلاحظ اعتلال جلدي (يتظاهر بتقشر جلد المراحين والأخصمين على قاعدة حمامية) يدعى متلازمة اليد والقدم بعد الشرب لمدة طويلة.

G. كابسيتابين Capecitabine

وهو دواء هيموي ميترك مؤلف من كاربامات الفلورويبريميدين Fluoropyrimidine Carbamate، وقد أثبتت فائدته في علاج سرطان الثدي الانتقالي المقاوم لأدوية الخط الأول (مثل Anthracyclines و Paclitaxel)، كما ويستخدم حالياً في علاج سرطان الكولون والمستقيم.

1. آلية الفعل: الكابسيتابين يحد ذاته غير سام، ولكنه يخضع بعد امتصاصه لسلسلة من التفاعلات الإنزيمية، آخرها حلمته إلى 5-FU. تحفز هذه الخطوة بواسطة إنزيم Thymidine Phosphorylase - وهو إنزيم يتركز بشكل رئيسي في الأورام (الشكل 14-39). ومن هنا نستنتج أن الفعالية العامة للخلايا لهذا الدواء هي نفسها تلك التي ينتج بها 5-FU، وهي نوعية للورم. إن أهم إنزيم يتم تثبيطه بواسطة 5-FU (وبالتالي بواسطة الكابسيتابين) هو Thymidylate Synthase.



الشكل 14.39
السبيل الاستقلابي لتحول الكابسيتابين إلى 5-فلورويوراسيل.



الشكل 15.39
طريقة إعطاء وإطراح السيتراتاين.

2. **الحرائك الدوائية:** امتصاص الكايسايتاين جيد بعد الإعطاء الفموي، ويستقلب بشكل واسع إلى 5-FU (كما وصف أعلاه) ومنه إلى Fluoro-β-alanine و CO₂، تطرح مستقلباته بشكل رئيسي عبر البول أو عبر الزفير على شكل CO₂.

3. **التأثيرات الضائرة:** إنها مشابهة لتلك التي تحصل عند إعطاء 5-FU ولكن مع مضطربة السميات المتعلقة بالسبيل الهضمي، يجب أن يستعمل الكايسايتاين بحذر عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية أو الكلى. ويمنع إعطاؤه عند الحوامل والمرضعات، يجب أن يراقب المرضى الذين يتناولون الكومارين (مضاد التخثر) بقياس عوامل التخثر، كما تراقب مستويات الفينيتوين عند الذين يتناولونه.

H. فلوكسيوريدين Floxuridine

صمغته 2'-ديوكسي-5-فلورويوريدين، وهو مضاد ل-5-FU، وعندما يعطى بالحقن السريع داخل الشريان فإنه يستقلب بسرعة في الكبد إلى 5-FU وينتج تأثيرات مضادة للاستقلاب، التأثير الرئيسي هو التدخل في تركيب DNA، ويثبط بشكل أقل تشكيل RNA. يتم إفراز هذا الدواء بدون تبدل. وفي البول كما هي حال الفلورويوراسيل والبوله وألفا-فلورو-بيتا-الانين، الفلوكسيوريدين فعال في التدبير التلطيفي للسرطانات الغدية في السيل الهضمي المنتقلة إلى الكبد. التأثيرات الضائرة الشائعة هي الغثاش والإثفاء والإسهال والتهاب الأمعاء والتهاب النخاع وحساس موضعية.

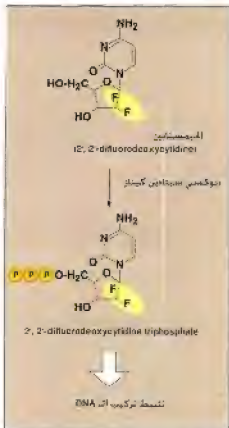
ا. سايتاراين Cytarabine (ara-C)

تركيبه الكيمائي هو Cytosine Arabinoside أو ara-C، وهو مضاد ل-2'-ديوكسي سايتيدين الذي يحل فيه D-arabinose محل ثمالة الريبوز الطبيعية. يعمل هذا الدواء كمضاد للبيريميدين، أما استمالة السريري الرئيسي فهو في علاج الانخفاض القوي الحاد بالمشاركة مع 6-TG و Daunorubicin.

1. **آلية الفعل:** يدخل ara-C الخلية بآلية يتوسطها حامل، ويتوجب عليه مثل مضادات البيورين والبيريميدين الأخرى أن يتعرض للفسفرة بواسطة إنزيم ديوكسي سايتيدين كيناز وإنزيمات نيكلويتيد كيناز الأخرى بشكل متعاقب حتى يتكون الشكل النيكليوتيدي (Cytosine Arabinoside Triphosphate: ara-CTP) السام للخلايا، إن ara-CTP مثبط فعال لإنزيم DNA بوليميراز. كما يندمج النيكليوتيد في DNA النووي ويستطيع إنهاء تطاول السلسلة، ولذلك فهو نوعي للطور S (ومن ثم لل دورة الخلية).

2. **المقاومة:** قد تنجم المقاومة ل-ara-C عن خلل في عملية النقل، أو تغير في فعالية الإنزيمات المسفيرة (وخاصة Deoxycytidine Kinase)، أو عن زيادة كمية نيكليوتيد dGTP، أو زيادة نزع الأمين من الدواء وتحوله إلى ara-U.

3. **الحرائك الدوائية:** الدواء غير فعال عند إعطاؤه فمويًا لأن إنزيم Cytidine Deaminase الموجود في مخاطية الأمعاء والكبد يقوم بنزع الأمين من الدواء وتحوله إلى يوراسيل أرابينوزيد (ara-U) غير السام للخلايا. ولأجل هذا يعمل الدواء حقنًا وريدياً حيث ينتشر في أنحاء الجسم، ولكنه لا يعبر إلى الجملة العصبية المركزية بكميات تكفي لمعالجة الأيضاض السحائي (الشكل 15-39) إلا أنه في هذه الحالة الأخيرة يمكن أن يعطى حقنًا في المسافة تحت العنكبوتية، توجد مستحضرات جديدة تتحرر ببطء في الجملة العصبية المركزية، ويضع إذا ara-C بشكل كبير لنزع أمين تأكسدي في الجسم متحولاً إلى ara-U - وهو مستقلب عاقل دوائي، يطرح كل من ara-C و ara-U في البول.



الشكل 16.39
آلية تأثير الجيمسيتابين

4. **التأثيرات الضائرة:** من أكثر الانسمامات المرافقة لهذا الدواء: الغثيان، القيء، الإسهال، وتثبيط النقي الشديد (نقص المحببات بشكل رئيسي). وقد يحدث سوء وظيفة كبدية أحياناً. وقد يحدث اعتلال المادة البيضاء الدماغية أو شلل عند إعطائه بجرعات عالية أو حقناً في المسافة تحت العنكبوتية.

جيمسيتابين Gemcitabine

هو مضاد للنيكلوزيد؛ ديوكسي سايتيدين، يستخدم كخط أول في معالجة السرطانة الغدية البنكرياسية المتقدمة موضعياً أو المنتقلة. كما أنه فعال ضد سرطان الرئة غير صغير الخلايا وأورام أخرى عديدة.

1. **آلية الفعل:** إن هذا الدواء هو ركيزة لإنزيم Deoxycytidine Kinase والذي يفسفر الدواء إلى Difluorodeoxycytidine Triphosphate (الشكل 16.39) الذي يلحق تركيب DNA عبر اندماجه في مواضع تحتوي على السائتوزين في سلسلة DNA المشكّلة. تقترح الأدلة أن إصلاح DNA لا يتم هنا بسرعة، وتخفض مستويات النيكلوتيد الطبيعي dCTP لأن الجيمسيتابين يتنافس مع الركيزة النيكلوزيدية الطبيعية على إنزيم Deoxycytidine Kinase. ويثبط هذا الدواء إنزيم Ribonucleotide Reductase المسؤول عن توليد ديوكسي نيكلوزيد ثلاثي الفوسفات المطلوب في تركيب DNA.

2. **المقاومة:** من المحتمل أن يكون سبب المقاومة هو عدم قدرة الدواء على التحول إلى نيكلوتيد نتيجة حدوث تغير في تركيب إنزيم Deoxycytidine Kinase، أو نتيجة إنتاج الخلايا السرطانية لمستويات متزايدة من Deoxycytidine الداخلي الذي يتنافس على الإنزيم السابق فيتغلب على التنشيط.

3. **الحرائك الدوائية:** يحقن الجيمسيتابين وريدياً، ويتعرض لمعولة نزع أمين متحولاً إلى Difluorodeoxyuridine غير السام للخلايا ثم يطرح في البول.

4. **التأثيرات الضائرة:** تثبيط النقي هو الانسمام المحدد للجرعة بالنسبة لهذا الدواء، تتضمن الانسمامات الأخرى: الغثيان، الإقياء، الحاصة، الاندفاع الجلدي، وحدثت الأعراض المشابهة للإنفلونزا. من الأمور الشائعة أيضاً الارتفاع العابر لإنزيمات ناقلات الأمين في المصل، والييلة البروتينية، والييلة الدموية.

IV. المضادات الحيوية Antibiotics

يعود التأثير السام للخلايا لهذه الأدوية إلى تفاعلها مع DNA التي تؤدي إلى تعطيل وظيفة DNA. وبالإضافة للاندخال فإن قدرتها على تثبيط إنزيم الثيوبورازيميراز بتوجيهه (1 و 2) وإنتاج الجذور الحرة تلعب أيضاً دوراً رئيسياً في تأثيراتها السامة للخلايا. وجميع هذه الأدوية هي أدوية لانوعية للدورة الخلوية.

A. داكيتوميسين Dactinomycin

يطلق عليه اتيكيميائيون الحيويون الأكتينوميسين D، وهو أول مضاد حيوي استخدم في علاج الأمراض التنشؤية. ويستخدم بالمشاركة مع الجراحة والفينكريستين لعلاج ورم ويلمز، ومع MTX في علاج الكوريوكارمسيثوما الحملية. كما تستجيب له بعض أغران الأنسجة الضامة.



الشكل 17.39

طريقة إعطاء وإمراح الداكتينومييسين.

1. **آلية الفعل:** يتحضر الدواء في الميزابة الصغيرة للحلزونات المزدوج بين أزواج أمس الغوانين والسايوتوزين في الـ DNA فيشكل معدداً ثابتاً هو-Dactinomycin. ويتداخل الدواء بشكل رئيسي مع إنزيم بوليمراز الـ RNA المعتمد على DNA. كما أنه بالجرعات العالية يعوق تركيب الـ DNA. وقد يسبب الدواء انكسارات في السلسلة المفردة، ربما نتيجة تأثيره على إنزيم Topoisomerase II أو يسبب توليده للجذور الحرة.

2. **المقاومة:** تحدث بسبب زيادة ضمع الدواء إلى خارج الخلية عبر البروتين السكري-P، وقد يلعب إصلاح الـ DNA دوراً في إحداث المقاومة.

3. **الجرانك الدوائية:** يعطي الدواء حقناً وريدياً، ويتوزع إلى العديد من الأنسجة دون أن يعبر إلى السائل الدماغي الشوكي (الشكل 17-39)، ويستقلب بشكل ضعيف في الكبد. ويطرح معظم الدواء الأصلي مع مستقلباته عبر الصفراء والياقي عبر البول.

4. **التأثيرات الضائرة:** إن الانسمام المحدد للجرعة هو تثبيط نقي العظم. الدواء مثبط للمناعة أيضاً. وتتضمن التأثيرات الأخرى: الغثيان، القيء، الإسهال، التهاب الفم والحاصة، ويؤدي شرب الدواء خارج الوعاء أثناء الحقن إلى مشاكل خطيرة، يؤدي هذا الدواء إلى التحسس للتلصع، ولذلك فقد يحدث التهاب في الأماكن التي تعرضت لمعالجة شعاعية مسبقة.

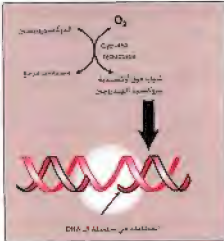
B. دوغسوروبيسين والدونوروبيسين Doxorubicin and Daunorubicin

يصنف الدواء أن تحت زمرة المضادات العيوية الأنتراسايكلينية. إن الدوكسوروبيسين هو معادل الداونوروبيسين المعرض للهدر كسيلة، أما Idarubicin فهو مماثل 4-demethoxy للدونوروبيسين. ويوجد دواء آخر يسمى Epirubicin. تختلف تطبيقات هذه الأدوية بالرغم من تماثلها البنوي وتشابه آليات تأثيرها. وبعد الدوكسوروبيسين أحد أهم الأدوية المضادة للسرطان والمستخدمة بشكل واسع، ويستعمل بالمشاركة مع أدوية أخرى لمعالجة الساركومات والكارسينومات المختلفة، بما فيها الثدي والبرث، إلى جانب الابطضاض اللمفاوي الحاد والمفومات. أما الدونوروبيسين والأيداروبيسين فيستخدمان في معالجة الابطضاضات الحادة.

1. **آلية الفعل:** للأنتراسايكلينات ثلاثة آليات رئيسية قد تختلف حسب نوع الخلية، ولكنها جميعها فعالة في الملوزين S و G₂.

a. **الاندخال في جزيء DNA:** تتدخل هذه الأدوية بشكل غير نوعي بين أزواج الأسس المتجاورة وترتبط بهيكل سكر-فسفات الذي يشكل العمود الفقري لـ DNA. وبالنسبة يتشكل التشابك ويثبط تركيب DNA و RNA، ويستطيع هذا الاندخال أن يؤثر سلباً على تفاعلات فك الارتباط وإعادة الاتحاد لسلاسل DNA خافضة الالتفاف والتي يتوسطها إنزيم Topoisomerase II وبالتالي تحدث عيوب في DNA غير قابلة للإصلاح.

b. **الارتباط بالأغشية الخلوية:** يغير هذا الارتباط من عمليات النقل المرتبطة بتنشيط الفوسفاتيديل إينوزيتول.



الشكل 18.39

يتفاعل الدوكسوروبيسين مع جزيئة الأوكسيجين فنتنج شوارز فوق أوكسيدتتسبب انقطاع الـ DNA وحيد السلسلة.

c. توليد الجذور الأوكسجينية: يحفز إنزيم Cytochrome P450 Reductase (الموجود في أغشية نوى الخلايا) إرجاع الأنتراسايكليتات إلى جذور حرة شبه كوينونية. وهذا بدوره تُرجع الأكسجين الجزيئي منتجة شوارد فوق أوكسيدية وبيروكسيد الهيدروجين المسؤولين عن قطع السلسلة المفردة لـ DNA (الشكل 18-39). إن الأنسجة التي فيها خازنية كبيرة من Superoxide Dismutase أو Glutathione Peroxidase تستطيع أن تحمي نفسها من تأثيرات الجذور الحرة. إن الأورام والتسبب القلبي فقيرة عموماً بـ Superoxide Dismutase، كما أن التسبب القلبي يفقر إلى الكاتالاز وبالتالي لن يستطيع إزالة بيروكسيد الهيدروجين. ولذلك فإن أكسدة الشحم قد تقصر السمية القلبية للأنتراسايكليتات.

2. **الحرائك الدوائية:** يجب أن تعطي جميع هذه الأدوية حقناً وريدياً لأنها تعطل في التسبب القلبي. وبعد التسرب خارج الوعاء من المشاكل الخطيرة التي قد تؤدي إلى النخر النسيجي. ترتبط الأنتراسايكليتات ببروتينات البلازما ويمكن أن الأنسجة الأخرى، ويكون انتشارها في الجسم واسعاً، ولكنها لا تستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي أو الغصيني. تخضع هذه الأدوية كلها لاستقلاب كبدي واسع، والمطريق الصفراوي هو الطريق الرئيسي للإطراح. ولذلك يجب أن تعدل الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية (الشكل 19-39). ويحصل بعض الإطراح عن طريق الكلى، ولكن لا حاجة لتعديل الجرعة عند وجود سوء وظيفة كلوية. وبما أن أدوية الأنتراسايكليتات ذات لون أحمر داكن، فقد تصبح الأوردة ظاهرة حول موضع التسرب. كما تتلون هذه الأدوية البول باللون الأحمر.

3. **التأثيرات الضائرة:** إن التأثير الجانبى الأكثر خطورة هو الانسداد القلبي اللايكوس والمعتد على الجرعة، وينجم عن توليد جذور حرة وأكسدة للشحم، وهو أكثر شيوعاً عند العلاج بالداونوروبيسين والدوكسوروبيسين بالمقارنة مع الأيداروبيسين أو الإبيروبيسين. يزيد تشبع الصدر من نسبة حدوث السمية القلبية. أما إضافة Trastuzumab إلى بروتوكولات المعالجة مع الدوكسوروبيسين والإبيروبيسين فتزيد من خطر حدوث قصور القلب الاحتقاني. وقد نجح إعطاء دواء خالب للعديد هو Dexrazoxane في الوقاية من حدوث السمية القلبية للدوكسوروبيسين، إلملاحظة: لقد أثبت مستحضر جديد للدوكسوروبيسين (Liposomal-Encapsulated Doxorubicin) فعالية في إحداث درجة أقل من السمية القلبية بالمقارنة مع المستحضرات الاعتيادية. [كما يحدث مع الداكتينومايسين، بسبب كل من الدوكسوروبيسين والداونوروبيسين تثبيطاً عابراً للنقي. والتهاجم، واضطرابات هضمية. وقد يشاهد ازدياد في تصبغ الجلد، ومن المعتاد أن تحدث حاصبات شديدة. ومن الشائع حدوث مقاومة لأدوية متعددة، إلا أنها أقل شيوعاً مما يحدث مع القنوانيات التباينة.

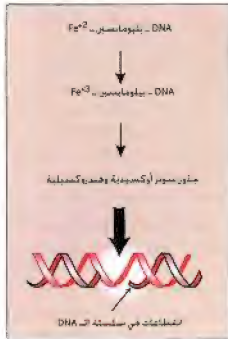


الشكل 19.39

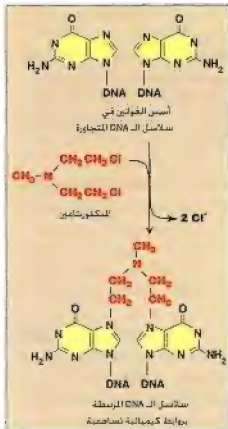
طريقة إعطاء وتصير الدوكسوروبيسين والداونوروبيسين.

c. بليومايسين Bleomycin

هو مزيج من اليبثيدات السكرية المختلفة والخالية للحساس والتي تنسب (مثل المضادات الحيوية الأنتراسايكليتة) قطع سلسلة DNA عبر تفاعلات مؤكسدة. إن البليومايسين نوعي للدورة القلبية ويسبب توقف دورة التكاثر عند الطور G₂. ويستخدم البليومايسين بشكل رئيسي في معالجة سرطانات الخصية بالمشاركة مع الفينيلاستين والإيتوبوسايد. وتقترب معدلات الاستجابة إلى 100% عند إضافة السيزبلائين إلى نظام المعالجة. البليومايسين فعال في علاج سرطانات التلاليات الشائكة واللمفومات، ولكنه ليس شافياً لها.



البليومايسين يحدث انقطاعات في سلسلة DNA بواسطة عملية تأكسدية.



الكللة أسس الغوانين في DNA مسؤولة عن التأثير السام للميكلوريتامين.

1. **آلية الفعل:** يبدو أن معقد DNA-bleomycin-Fe²⁺ يخضع لعملية تأكسدية ينتج عنها Bleomycin-Fe³⁺، وهنا تتفاعل الإلكترونات المنحجرة مع الأوكسجين لتشكيل جذور حرة (هوك أوكسيد أو هيدروكسيل) والتي تهاجم بدورها الروابط الفوسفورية ثنائية الإستر لجزء DNA مؤدية إلى تكسير السلسلة وحدثت الزوغازات الضيغية (الشكل 20-39).

2. **المقاومة:** على الرغم من أن آليات حدوث المقاومة لم تفسر بعد، فلقد لوحظ عبر التجارب ازدياد مستويات إنزيمات Bleomycin Hydrolase (أو deamidase) و Glutathione-S-Transferase، كما أن ازدياد ضخ الدواء لخارج الخلية قد يساهم في إحداث المقاومة، وكذلك عمليات إصلاح الـ DNA.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى هذا الدواء عبر العديد من الطرق منها: تحت الجلد، الحقن العضلي، الحقن الوريدي، والحقن داخل الأجواف Intracavitary. وترتفع مستويات الإنزيم المعمل للبليومايسين (وهو من نوع هيدرولاز) في العديد من الأنسجة (كالكبد والطحال) وتنخفض في الرئة وتكون معدومة في الجلد (الأمر الذي يفسر السمية الدوائية في هذه الأنسجة)، يطرح معظم الدواء دون تغير في البول من خلال المرشح الكبيبي، ولذا فمن الواجب تعديل الجرعة عند المرضى المتصابين بقصور كلوي.

4. **التأثيرات الضائرة:** الانسداد الرئوي هو من أكثر التأثيرات خطورة، فالأمراض الرئوية تتروى من الخراخر والسعال والارتشاحات إلى إمكانية حدوث تليف قائل (رئة البليومايسين). كما أن الإصابة بالجلطة والارتكاسات الجلدية المخاطية من الأمور الشائعة، ومن الشائع أن تترى تغيرات ضخامية في الجلد وزيادة التصبغات في أيدي المرضى المعالجين بهذا الدواء. كما تحدث الحرارة والغرواءات بنسبة عالية عكس التفاعلات التأقية الخطيرة والتي تحدث بنسبة قليلة، من القادر حدوث تثبيط نقي العظم.

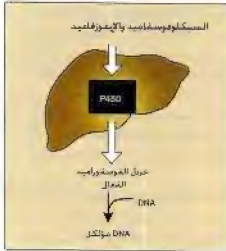
٧. العوامل المؤلفة

تتمارس العوامل المؤلفة تأثيراتها السامة للخلايا عبر الارتباطات بشكل تساهمي مع مجموعات معينة للنوى موجودة في المكونات المتعددة الخلية. إن أكلة جزي DNA هي العملية الأساسية السامة للخلايا والمسؤولة عن قتل الخلايا الورمية. إن الأدوية المؤلفة لا تتميز بين الخلايا الأخذة بالتكاثر وتلك التي في حالة الراحة ولكنها أكثر سمية لتلك التي تنقسم بسرعة كبيرة، وتستعمل بالمشاركة مع أدوية أخرى لمعالجة سرطانات صلبة ولهاوية متعددة. وبالإضافة لكونها سامة للخلايا، فهي أدوية مطفرة ومنسرطة وربما تؤدي إلى سرطان ثانوي مثل الابيضاض الحاد.

A. ميكلوريتامين Mechlorethamine

تم تطوير هذا الدواء خلال الحرب العالمية الأولى وعرف باسم غاز الخردل Vesicant (الخرذل الأزوتي Nitrogen Mustard). أدت قدرته المسببة لنقص الخلايا اللمفاوية إلى استعماله في علاج السرطانات اللمفاوية. وهو يدعى الدواء ثنائي الوظيفية Bifunctional Agent وذلك لأنه يرتبط بشكل تشاركي ويتفاعل عند موقعين منفصلين. يستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي في علاج لقوما هودجكن وبعض الأورام الصلبة.

1. **آلية الفعل:** يُنقل الميكلوريتامين إلى داخل الخلية حيث يتشكل وسيطاً متفاعلاً بؤلكل النيتروجين N⁺ ثمالة الغوانين في إحدى أو كلا سلسلتى جزي DNA (انشكل



الشكل 22.39

تنشيط جملة السيتوكروم P450 بواسطة من
السايكولوجوسفامايد والإيفوسفامايد.

21-39)، تؤدي هذه الأكلة إلى ارتباط ثملات الغوانين في سلاسل DNA بروابط تساهمية و/أو نزع البيورين مما يسهل تحطيم سلسلة DNA. قد تسبب الأكلة أيضاً طفرات ناجمة عن سوء الترميز. ومع أن الأكلة تحدث في كل من الخلايا المتماخضة وتلك التي في حالة الراحة (أي أنه غير نوعي للدارة الخلوية)، فإن الخلايا الورمية المتكاثرة تبقى ذات حساسية أكبر خاصة تلك الثلاثي في الطورين G1 و S.

2. **المقاومة:** تعزى المقاومة إلى نقص نفوذية الدواء إلى داخل الخلية وزيادة الارتباط مع الليولات مثل الفلوتاتيون وتسريع عمليات إصلاح جزيئات الـ DNA.

3. **الحرائك الدوائية:** إن هذا الدواء مركب غير ثابت ولذلك يجب أن يحضر محلوله قبل إعطائه، كما أنه عامل مسبب للبثور والتقرحات Blistering Agent. ويعطى فقط حقناً وريدياً. لأن هذا الدواء ذو تفاعلية، فمن النادر أن يطرح.

4. **التأثيرات الضائرة:** وتتضمن: الغثيان والقيء الشديدين (تأثير عصبي مركزي) [ملاحظة: نستطيع تخفيف هذين العرضين بإعطاء Ondansetron (أو Granisetron أو Palonosetron) مع Dexamethasone قبل إعطاء الميكولوجوسفامايد]. كما يسبب الدواء تثبيطاً خطيراً لنظي العظم الذي يحد من استعماله. وقد تتفعل بعض الأحماض الفيروسية الكامنة (كالحلأ الأنطاقي) بسبب تثبيط المناعة. ومن المشاكل الخطيرة تسرب الدواء خارج الوعاء الدموي وإذا حدث ذلك فيجب عندئذ حقن المنطقة بمحلول ثيوسلفات الصوديوم متعادل التوتر والذي يستطيع تعطيل الدواء.

B. سايكولوجوسفامايد وآيفوسفامايد

هما دواءان خردليان لهما نفس آليات التأثير والسمية تقريباً، ويتميزان عن غيرهما بإمكانية إعطائهما عن طريق الشم وبأن السمية الخلوية لا تظهر إلا بعد تحويلهما إلى مستقلبات مؤكدة والتي تتشكل بعد عملية إرجاع تنوأسطها جملة السيتوكروم P450. وللدواءين طيف سريري واسع حيث يستخدمان، بشكل مفرد أو ضمن نظام علاجي، في علاج أنواع مختلفة من الأمراض الورمية كليفوما بوركيت وسرطان الثدي. يستعمل السايكولوجوسفامايد أيضاً، بجرعاته القليلة، في علاج أمراض غير ورمية مثل الالتهاب الفروزي والتهاب المفاصل الريفاني المعند.

1. **آلية التأثير:** السايكولوجوسفامايد هو من أكثر العوامل المؤكدة استخداماً. يتم تحويل كل من السايكولوجوسفامايد والآيفوسفامايد حيويًا بعد دخولهما إلى الجسم إلى مركبات هيدروكسيلية وسيطة عبر جملة السيتوكروم P450 (الشكل 22-39). وبدورها تتعرض هذه الوسائط إلى تحطيم لبعض روابطها لتشكل المركبات الفعالة دوائياً وهي خردل القوسفوراميد والأكرولين، ويعتبر تفاعل خردل القوسفوراميد مع جزيء الـ DNA الخطوة المسؤولة عن السمية الخلوية للدواء.

2. **المقاومة:** تنجم عن زيادة عمليات إصلاح جزيئات DNA المعيبة، ونقص النفوذية لدخل الخلية، وتفاعل الدواء مع الليولات (كالفلوتاتيون). ولا تحدث المقاومة المتصلابية بشكل دائم.

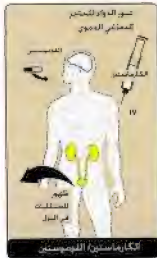
3. **الحرائك الدوائية:** يعطى كل من الدواءين، خلافاً لمعظم العوامل المؤكدة، عبر الطريق الفموي (الشكل 22-39). تطرح كميات قليلة من الدواء الأصلي في البول (بعد النقل الصفراوي) أو في البول بواسطة الرشح الكبي.

4. **التأثيرات الضائرة:** إن تثبيط نقي العظم (وخاصة الكريات البيض) والتهاب المثانة التنزفي (الذي قد يؤدي إلى تليف المثانة) هما من أهم الاستسمات لكلا الدواءين (بعد الحامضة والغثيان والقيء والإسهال). وقد عزي التهاب المثانة التنزفي إلى وجود الأكرولين في البول عند إعطاء السايكولوجوسفامايد وإلى المستقلبات



الشكل 22.39

طريق إعطاء ومضيق السايكولوجوسفامايد.



الشكل 24.39

طريقة إعطاء ومضيق الكارامستين
واللوموستين

المسامة للأينوسغاميد [ملاحظة: يتم تخفيف هذه المشكلة بإمهاء المريض بشكل كافٍ بالإضافة إلى حقن MESNA وزيديا (Sodium 2-mercaptoethane sulfonate) والذي يبطئ مفعول المركبات السامة]. تتفتح الانسجومات الأخرى عن التأثير على الخلايا المنشقة germ cell كحدوث انقطاع الطمث والظهور الخصوي وانعدام المنى والعقم. لقد شوهد الداء الوريدي الالتهبي في الكبد عند حوالي 25% من المرضى. كما سجلت نسب عالية تقريباً من الانسجومات العصبية عند المرضى المعالجين بجرعات عالية من Hostamide وزيداً يكون السبب هو مستقلة Chloroacetaldehyde. قد تظهر سرطانات ثانوية بعد سنوات من المعالجة.

C. مركبات النايتر وسوأوريا Nitrosoureas

يوجد دواء إن لهذه المجموعة: كارموستين Carmustine ولوموستين Lomustine وهما متمازيان بنيويًا. ويكتنهما العبور إلى الجملة العصبية المركزية ولذلك فهما يستعملان بشكل رئيسي في معالجة الأورام الدماغية، ولهما استعمال محدود في أورام الأخرى. [ملاحظة: الستربتوزوسين Streptozocin هو دواء آخر من هذه المجموعة يمارس تأثيره السام بشكل اسمطاني على خلايا β في جزر لانغرهانس في البنكرياس، ولذلك فهو يستخدم في علاج الأورام المفرزة للأنسولين [Insulinomas].]

1. آلية الفعل: تمارس هذه الأدوية تأثيرها السام عبر الألكلة التي تربط سلاسل DNA بروابط تساهمية فتتلف انتساخه وبالتالي تثبط تركيب كل من RNA والبروتينات، وعلى الرغم من أن ألكلة الـ DNA تحدث أيضاً في الخلايا التي في حالة راحة، فإن السمية الخلوية لهذه الأدوية تظهر في الخلايا المنقسمة فقط، ولذلك تستطيع الخلايا غير المنقسمة أن تنجو من الموت عبر إصلاح الـ DNA. كما تثبط هذه المركبات أيضاً عمليات إنزيمية رئيسية من خلال إضافة الكاربامويل إلى الحموض الأمينية في بروتينات الخلايا المستهدفة.

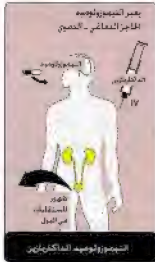
2. المقاومة: وهي مجهولة السبب، ولكن يعتقد بأنها تنتج عن إصلاح جزيئات الـ DNA وتفاعل الأدوية مع الثيولات.

3. الجرارات الدوائية: على الرغم من التشابه البنيوي بينهما، إلا أن الكارموستين يسرب وريدياً، بينما يعطى اللوموستين قموياً. ويتوزع كلا الدواءين في العديد من الأنسجة (مع عبور كبير إلى الجملة العصبية المركزية) بسبب طبيعتهما المحبة للدهن، كما يخضعان لاستقلاب واسع، يستقلب اللوموستين إلى مركبات فعالة. والكلية هي الطريق الرئيسي للإخراج.

4. التأثيرات الجانبية: وتتضمن: تثبيط النقي المتأخر بسبب النتائج الاستقلالية ويتطور عند الاستعمال طويل الأمد فقر الدم اللاتنسجي ولا تتعلق كل من السمية الكلوية والتليف الرئوي. بمدة المعالجة [ملاحظة: يؤدي استعمال Streptozocin إلى حدوث الداء السكري].

D. داكاريابين Dacarbazine

يستعمل الداكاريابين في علاج الميلانوما، وهو دواء مؤلئك يجب أن يخضع إلى تحول حيوي إلى المستقلب الفعال Metiryltriazenoimidazole carboximide (MTIC) المسؤول عن فعالية الدواء كعامل مؤلئك عبر تشكيل شوارد موييل كاربونيم القادرة على مهاجمة المجموعات المحبة للألكيل في جزيء الـ DNA. وبذلك، وبشكل مماثل للأدوية المؤلئكة الأخرى، يعزى التأثير السام للخلايا للداكاريابين إلى قدرته مستقلة على إضافة على إضافة الميثيل إلى جزيء الـ DNA في الموقع O^6 من الغوانين. يسرب الداكاريابين حقناً عبر الوريد. ومن تأثيراته الضائرة الرئيسية الغثيان والقيء. ويحدث تثبيط النقي (نقص الصفائح الدموية ونقص العدلات) في مرحلة متأخرة من المعالجة.



الشكل 26/39
طريقة إعطاء ومضيق التميزولاميد
والداكاربازين

وقد تحدث سمية كبدية مع انسداد وعائي كبدى في المراحل متأخرة من المرض.

E. تيموزولومايد Temozolamide

إن معاناة أورام الدماغ صعبة. وقد تمت الموافقة مؤخراً على استعمال التيموزولومايد في علاج أورام الخلايا البدينة والتجمية غير المستعدة للعندة على المعالجة. التيموزولومايد ذو صلة بالداكاربازين حيث أن كلا الدواءين يخضعان لتحويل حيوي إلى مستقلب فعال هو MTIC الذي ربما يكون مسؤولاً عن إضافة الميثيل إلى DNA في الموقع O^6 من الفوازين. ولكن خلافاً للداكاربازين فإن التيموزولومايد لا يحتاج جملة السايكوزوم P450 في تحوله الحيوي الاستقلابي، وإنما يخضع إلى تحول كيميائي في pH الفيزيولوجية الطبيعية. بإمكان التيموزولومايد أيضاً أن يثبط إنزيم الإصلاح، O^6 -guanine-DNA-alkyltransferase. ومما يميز التيموزولومايد عن الداكاربازين هو قدرة الأول على عبور الحاجز الدموي الدماغي. يعطى التيموزولومايد عبر الطريق الفموي وهو ذو توافر حيوي ممتاز. يُلحَر الدواء الأصلي ومستقلباته عن طريق البول (الشكل 26/39). يُؤخذ التيموزولومايد لمدة خمسة أيام متوالية ويعاد أخذه كل 28 يوم. أما تأثيراته السمية الرئيسية فهي مشابهة لتلك التي للداكاربازين: الفُشَيان والإقياء، ويحدث تثبيط النقي (تُقص الصفيحات الدموية وتُقص العدلات) في مرحلة متأخرة من المعالجة.

E. بعض العوامل المؤلفة الأخرى

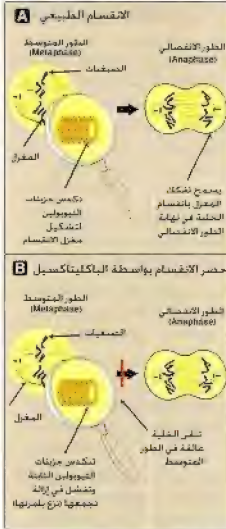
يستخدم الميلفالفان Melphalan (مشتق من الخردل الأزوتي ويحوي على الفينول الآتين) في علاج الورم النقوي المتعدد، وهو عامل مؤلِّك ثنائي الوظيفة، ويمكن أن يعطى فمويًا ولكن التراكيز البلازمية تختلف من مريض لآخر بسبب التغيرات في الامتصاص والاستقلاب المعوي. يتم ضخ الجرعة بشكل دقيق من خلال مراقبة تعداد الصفيحات وكريات الدم البيضاء. أما الكلورامبوسيل فهو عامل مؤلِّك آخر ثنائي الوظيفة يمكن أن يستعمل في الأبيضاض اللبغوي المزمن. إن كلا الدواءين تأثيرات دموية سمية معتدلة مع إحداث إزعاج هضمي. هناك أيضاً البوسولفان Busulfan الفعال ضد أبيضاض الخلايا الحبيبية المزمن، ويعطى أيضاً عن طريق الفم، وهو عامل مؤلِّك ثنائي الوظيفة يمكن أن يثبط النقي، كما يمكن أن يسببها تقيؤاً رئيساً عند المستن. إن جميع هذه الأدوية، كبقية العوامل المؤلفة، يمكنها إحداث أبيضاض دم ثانوي.

VI. مثبطات النيبات المجهرية

مغزل الانقسام هو جزء من هيكل أكبر داخل الخلية (الهيكل الغلوي) وهو أساسى من أجل حركة النوى الخلوية في الهولى في خلايا حقيقيات النوى. يتكون مغزل الانقسام من الصفيحات والنيبيات المجهرية التي تتربك من بروتين التوبيولين Tubulin. والمغزل أساسى أيضاً من أجل الانقسام المتساوي لا DNA وتوزع على الخليتين المتشكلتين عند انقسام خلية حقيقية النواة. إن مواد عديدة مشتقة من النباتات يمكنها أن تعطل هذه العمليات، وتستخدم كأدوية مضادة للسرطان وذلك عبر التأثير على التوازن الحاصل بين الأشكال المبلعمة وغير المبلعمة للنيبيات المجهرية ومنه إحداث التأثير السام للخلايا.

A. فينكرستين Vincristine (VX) وفينبلاستين Vinblastine (VBL)

هما مركبان مرتبطان بنويًا، مشتقان من نبات الفناقية Penwinkle Plant يدعى Vinca Rosea، ولأجل هذا يُشار للدواءين باسم قلويدات ال Vinca (Vinca alkaloids)، يوجد دواء جديد مشابه لهما من حيث البنية ولكنه أقل سمية هو الفينوريلين (VRB).



الشكل 27.39

يحدث البالكليتاكسيس النجيبات الدقيقة ما يجعلها غير وظيفية (عاطلة).

إبر. شجيرات القلقوس (Yew Species)، حيث يؤدي تبديل السلسلة الجانبية إلى إنتاج الدوستيكاسيل ذي الفعالية الأكبر. لقد أظهر البالكليتاكسيل فعالية جيدة في علاج سرطانات البيض المتقدمة وسرطان الثدي المنتقل، كما تم الحصول على نتائج مرضية عند مشاركته مع السيتريلاتين لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا. يبدى الدوستيكاسيل فوائد مذهلة مع تأثيرات جانبية أقل عند استخدامه في معالجة الحالات السابقة.

1. **آلية الفعل:** الدواء فعالان في الطور α من الدورة الخلية، فهما يرتبطان بشكل عكوس بتحت الوحدة توبيولين- β ، ولكنهما وخلافاً لتقليديات Vinca فهما يفرزان بلصرة وثباتية البوليمير أكثر من تفككه (الشكل 27.39). ولذلك فهما يحرضان عملية البلصرة وتزع البلصرة نحو تشكيل نبيبات مجهرية بكمية كبيرة وذات بنية كيميائية ثابتة ولكنها غير وظيفية. تسبب بذلك منع الهجرة الصغية، ويؤدي هذا في النهاية إلى موت الخلية.

2. **المقاومة:** تتوافق المقاومة مع وجود البروتين السكري- β المضخم أو مع طفرة تطال تركيب التوبيولين.

3. **الحرثك الدوائية:** يسرب الدواء وريدياً ولهما نفس الحرثك الدوائية، ويتوزعان بشكل كبير دون أن يعبر أي منهما إلى الدماغ ويستقلبان بواسطة جملة السيستوكروم P450 ويعطجان عبر الصفراء ولذلك فمن غير الضروري تعديل الجرعة عند وجود سوء وظيفة كلوية، ولكن يتوجب تعديلها عند حدوث سوء الوظيفة الكبدية.

4. **التأثيرات الضائرة:** إن الانسداد المحدد للجرعة لهذين الدواءين هو نقص العدلات. [ملاحظة: يجب ألا يعطى هذا الدواء للمرضى الذين يكون لديهم تعداد الكريات المتدلة أقل من 1500 كرية mm^3]. ويتم الوقاية من هذا التأثير الجانبى عبر إعطاء العامل الإنساني الحاث لسلسلة المجها *Filgrastim*. قد يتطور اعتلال الأعصاب المحيطية مع إعطاء أي من هذين الدواءين. وقد لوحظ حدوث بطنه قلب غير عرضي عابر عند المعالجة بالبالكليتاكسيل، واحتباس السوائل عند إعطاء الدوستيكاسيل ولذلك لا يستطب الدواء الأخير عند المرضى المصابين بالأمراض القلبية. قد تحدث الحاصة، ولكن من غير الشائع حدوث القيء أو الإسهال. يتوجب أن يعطى المريض المعالج بالبالكليتاكسيل جرعات ميسبة من الديكساميثازون و *Diphenhydramine* وحاصرات الهيستامين H_2 خوفاً من حدوث تفاعلات فرط الحساسية (الزلة والشرى وصيبك الضفدع).

٧١١. الهرمونات الستيرويدية ومعاكساتها

الأورام الساسية للهرمونات الستيرويدية هي إما 1) مستجيبة للهرمونات حيث يتراجع الورم بعد تطبيق العلاج بالهرمون؛ 2) معتمدة على الهرمونات وهذا يتراجع الورم إذا أزيلت المنبهات الهرمونية؛ أو 3) تتضمن الألائتين معاً. وتكوين المعالجة الهرمونية في الأورام المستجيبة للهرمونات مطلقة غالباً، ما عدا في حالة استخدام التأثير السام للخلايا للكورتيكويدات السكرية (مثل البريدنيزون *Prednisone*) في اللغفومات. أما التحريضات الهرمونية في الأورام المعتمدة على الهرمونات فيمكن إزالتها جراحياً (كما في استئصال الخصيتين عند المصابين بسرطان البروستات المتقدم) أو دوائياً (كما في سرطان الثدي الذي يمكن معالجته بالتاموكسيفين وهو المضاد الإستروجيني الذي يمنع تأثير الأستروجين المنبه لخلايا الثدي السرطانية). ولكي يؤثر الهرمون الستيرويدي على الخلية ينبغي أن تحتوي هذه الخلية على مستقبلات نوعية له (الشكل 28-39).

A. اليريدنيزون Prednisone

هو مضاد التهاب ستيرويدي قشري سكري تركيبي قوي، ويملك صفات ستيرويدية قشرية معدنية أقل من الكورتيزول. لقد ظهرت فائدة هذا المركب في علاج اللمفومات بعدما تبين أن المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ والتي ترافق مع زيادة إفراز الكورتيزول يحدث لديهم نقص لمفاويات الدم وتراجع في الكتلة اللبغوية. [ملاحظة: إن الكورتيزول يجرعاته العالية يسبب انحلال الخلايا اللبغوية مؤدياً إلى ارتفاع قيم حمض البول في الدم بسبب تخريب اللبغويات]. يستخدم اليريدنيزون بشكل أساسي لإحداث هجوم غند مرضى ابيضاض الدم اللعاقوي الحاد وفي علاج لمفوما هودجكن ولاهوجكن.

١. **آلية الفعل:** إن اليريدنيزون يحد ذاته غير فعال، وينبغي أولاً أن يرجع إلى (11- β -هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز) إلى اليريدنيزون والذي يرتبط بدوره بمستقبل يحرض إنتاج بروتينات معينة (الشكل 28-39).

2. **المقاومة:** تترافق المقاومة بغياب المستقبل البروتيني أو بطفرة تنقص ألفة المستقبل للهرمون. ومع أن المعقد مستقبل-هرمون يتكون في بعض الخلايا المقاومة، فإن مرحلة التعبير الجيني تتأثر ظاهرياً.

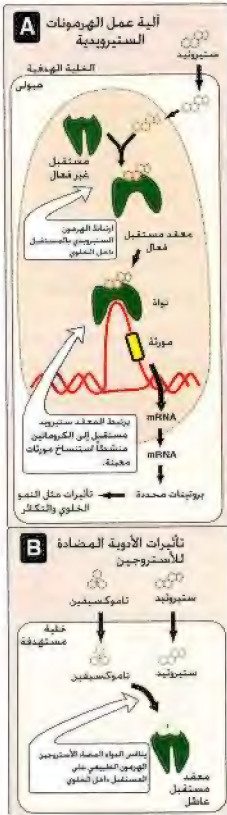
3. **الحراسك الدوائية:** يمتص اليريدنيزون ضعيفاً بسهولة، وهو كثيره من الكورتيكويدات السكرية يرتبط بالألبومين البلازما والبروتين كورتين، ويخضع لإضافة هيدروكسيل في الموقع 11 ليتحول إلى بيريدنيزون في الكبد. إن اليريدنيزون هو المركب الفعال وهو يخضع بدوره لإضافة غلوكورونيد ومن ثم يفرز في البول مع مركبه الأصلي.

4. **التأثيرات الضائرة:** يملك اليريدنيزون العديد من التأثيرات الجانبية التي تترافق مع استخدام الكورتيكويدات السكرية. فهو يزيد فرصة التعرض للإنفلونزا (بسبب قلة الكاتبات للمناعة) والقرحات والتهاب البنكرياس، كما يسبب ارتفاع سكر الدم وتشكل الساد والزرق وتخلخل العظام وتبدلات المزاج (شعق أو نفاس).

B. التاموكسيفين Tamoxifen

هو معاكس للإستروجين، وشبهه بنيتة بنيتة الإستروجين الصناعي داي إيثيل ستيليبيستروول Diethylstilbestrol ويستخدم (كخط أول) لمعالجة سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الإستروجينية. يملك التاموكسيفين فعالية إستروجينية ضعيفة ويصنف كمعدل انتقائي لمستقبلات الإستروجين Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM). وهناك معبد آخر كالسابق تم اعتماده في علاج سرطان الثدي عند النساء بعد سن الطمث هو Toremifene. كما أنه يستخدم وقائياً لتخفيض احتمالات الإصابة بسرطان الثدي عند النساء ذوات الخطورة العالية، ولا يتصح باستخدام التاموكسيفين لأكثر من 5 سنوات نظراً لتأثيراته المحتملة في تحريض آفات مؤهبة للخباثة Premalignant Lesions وذلك نظراً لخصائصه الإستروجينية.

1. **آلية الفعل:** يرتبط التاموكسيفين بالمستقبل الإستروجيني لكن المعقد الناتج يكون غير فعال في النسخ، مما يعني فشله في حث الاستجابة المورثية للإستروجين وبالتالي لا يتم اصطناع RNA (الشكل 28-39) وتكون النتيجة نفاذ مستقبلات الإستروجين (تظلم أكثر) وإجم التأثيرات المحفزة للنمو للهرمون الطبيعي الهرمونات الطبيعية وعوامل النمو الأخرى على النور. [ملاحظة: يتنافس الإستروجين مع التاموكسيفين، ولذلك يستخدم التاموكسيفين عند النساء قبل سن الطمث مع



الشكل 28.39

تأثير الهرمون الستيرويدي المضاد للمناعة للإستروجين.



الشكل 29.39

طرق إعطاء ومضيق التاموكسيفين.

أحد مشابهاة الهرمون المطلق لعائات GnRH مثل Leuprolide الذي يؤدي لخفض مستويات الإستروجين. [١] ولا يتعلق تأثير التاموكسيفين بأي طور من أطوار الدورة الخالية.

2. المقاومة: تنتج المقاومة عن نقص إلفة الدواء للمستقبل أو وجود مستقبل غير وظيفي.

3. الحرائك الدوائية: التاموكسيفين فعال إذا أعطي فمويًا. ويستقلب جزئيًا في الكبد. تملك بعض المستقبلات صفات مشابهة في حين تملك مستقبلات أخرى صفات معاكسة. يطرح الدواء الأصلي مع مستقبلاته في الصفراء بشكل رئيسي ومن ثم إلى البراز (الشكل 29-39).

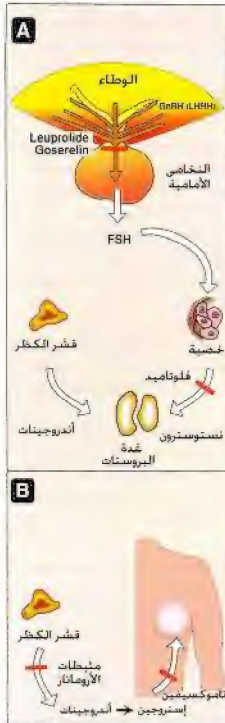
4. التأثيرات الضائرة: تشبه التأثيرات الجانبية للتاموكسيفين تلك الناتجة عن الإستروجين الطبيعي بما فيها الهبات الساخنة والغثيان والقيء والطفح الجلدي والتزف المهلي والتجيج (بسبب الارتفاع الخفيف في الفعالية الإستروجينية للدواء وبعض مستقبلاته). قد تضطر لإيقاف العلاج إذا حدث قرح، كالسيوم الدم. وقد يزيد التاموكسيفين شدة الألم إذا انتقل الورم إلى العظم، كما أن له القدرة على إحداث سرطان بطانة الرحم. تشمل التأثيرات السمية الأخرى الصمات الضمنية والتأثير على الرؤية. [٢] ملاحظة: لقد احتلت مثبطات الأروماتاز دوراً هاماً في معالجة سرطان الثدي نظراً لتأثيراتها الجانبية الأخف.

C. مثبطات الأروماتاز Aromatase Inhibitors

يعتبر تفاعل الأروماتاز مسؤولاً عن الاصطناع خارج الكظري للإستروجين من الأندوستينديون والذي يحدث في الكبد والتسج الشحمي والغضلات والجد ونسج الثدي بما فيها خياشام الثدي. وتعتبر هذه الأماكن مصدراً هاماً للإستروجين في مرحلة ما بعد الضفي. وتؤدي مثبطات الأروماتاز إلى إنقاص اصطناع الإستروجين عند المصابات.

1. Aminoglutethimide: كان هذا المركب أول مثبطات الأروماتاز استخداماً في علاج سرطان الثدي المنقل عند النساء بعد من الضفي. وقد أبدى قدرته على تثبيط كل من الاصطناع الكظري للبريغينوثون (وهو أحد طلائع الإستروجين) من الكولسترول وكذلك الاصطناع خارج الكظري. وبما أن هذا الدواء يثبط أيضاً اصطناع الهيدروكورتيزون والذي يحرض ارتفاعاً معاوفاً في إفراز الهرمون الموج الكظري كاتياً لإزالة التأثير المثبط السابق فإن هذا الدواء عادة ما يعطى مع الهيدروكورتيزون. وقد استبدل الدواء بمثبطات الأروماتاز الأحدث (انظر فيما بعد) بسبب خواصه غير الانتقائية وتأثيراته غير المرغوبة والحاجة لإعطاء الهيدروكورتيزون معه.

2. Anastrozole and Letrozole: هما مركبان غير ستيرويديان، وهما من مثبطات الأروماتاز الإيميدازولية. ولهما أفضلية في علاج سرطان الثدي بسبب: 1) أُنشد تأثيراً (فيما يثبطان تفاعل الأروماتاز بنسبة تفوق 96% مقارنة بـ Aminoglutethimide الذي يثبطها بنسبة أقل من 90%، 2) هما أكثر انتقائية من Aminoglutethimide، 3) لا تحتاج لإضافة الهيدروكورتيزون، 4) لا تحرض سرطان بطانة الرحم، 5) وهي خالية من التأثيرات الأندروجينية التي تحدث في سياق استخدام مثبطات الأروماتاز الستيرويدية. وبالرغم من أنها أدوية خط ثان بعد التاموكسيفين في علاج سرطان الثدي المعتمد على الهرمونات في أمريكا فإنها تعد أدوية خط أول



الشكل 39/30

تأثيرات بعض مضادات السرطان على الجهاز
العضوي. A. في معالجة سرطان البروستات.
B. في معالجة سرطان الثدي بعد سن اليأس.
GnRH (LHRH) الهرمون المحرر للغونادوتروبين
(الهرمون المحرر للهرمون الملوتن).

في بعض البلدان لعلاج سرطان الثدي عند النساء بعد سن اليأس، وهي فعالة
فهي وتسبب كبتاً كاملاً تقريباً لاصطناع الإستروجين وتصفى بشكل رئيسي
بالاستقلاب الكبدى.

3. Exemestane: مثبط استيرويدي غير عكوس للأروماناز ويمتص جيداً بالطريق
الضموي وذو توزيع واسع في الجسم وينتقل كبدياً بجذبة CYP3A4 الإنزيمية ولم
تذكر له تداخلات دوائية، ونظراً لطرح مستقبلاته في البول فيجب ضبط جرعاته
عند المرضى بالقصور الكلوي، تضم تأثيراته السمية بشكل رئيسي الغثيان والغث
والهبات الساخنة والعد وتبدلات الأشعار.

D. البروجستينات Progestins

لقد كان Megestrol Acetate سابقاً أكثر البروجستينات استخداماً في علاج إنتقشوات
البطانة الرحمية وانتدبية الانتقالية والحساسة للهرمونات، وهو فعال ضمياً. وتقرن
به الأدوية الأخرى عند إجراء التجارب السريرية عليها. ومع ذلك فقد حلت محله
مضطبات الأروماناز.

E. Goserelin و Leuprolide

يُفرز الهرمون الملوتن المطلق للموجات القندية (GnRH) Gonadotropin-Releasing Hormone بشكل طبيعي من الوطاء ويحرض النخاسي الأمامية لإفراز الهرمونات الموجبة
القندية وهي الهرمون الملوتن (LH) وهو المنبه الرئيسي لإفراز التستوسترون من
الخصية) والهرمون الجريبي (FSH) الذي ينبه إفراز الإستروجين). ويعتبر كل
عن المركبين الصغيين اللايتيديين Leuprolide و Goserelin من مشابهات GnRH،
وكشابهات GnRH فهي تأخذ مكانه على مستقبله في النخاسي مؤدية إلى إزالة
تأثيره وبالتالي تثبط تحرر الـ FSH والـ LH انخفاض كل من الأندروجين والإستروجين
(الشكل 39/30). إن الاستجابة لـ Leuprolide في سرطان البروستات تكافئ تلك
المشاهدة في استئصال الخصية أو الخصيتين الجراحي إضافة إلى تراجع الورم
وتحسن الألم العظمي. كما أن لهدذين الدواءين بعض الفائدة في علاج النساء اللاتي
لديهن سرطان ثدي متقدم قبل سن اليأس. وقد حل هذان الدواءان بشكل واسع
محل الإستروجينات في علاج سرطان البروستات. يتوافر Leuprolide بأشكال: 1)
مستحضرات بطيئة التحرر، 2) تحت جلدية، 3) حقن عضلية بطيئة التحرر وذلك
لعلاج سرطانة البروستات المنقطة. في حين يستخدم Goserelin acetate بشكل غرسات
ضمن العضلات، وقد ترتفع مستويات الأندروجين في البداية، ثم تنخفض لتصل إلى
المستويات الإحصائية. تشمل التأثيرات الجانبية المعتادة والهبات الساخنة والوجع
الورمي وكلها ضئيلة إذا ما قورنت بتلك المشاهدة في سياق المعالجة بالإستروجين.

F. الإستروجينات Estrogens

استخدمت الإستروجينات فيما مضى لعلاج سرطان البروستات مثل داي إيثيل
ستيلايسترول Diethylstilbestrol وإيثينيل إستراديول Ethinylestradiol. ولكن قد
حلت محلها بشكل كبير مشابهات GnRH نظراً لتأثيراتها الجانبية القليلة. تثبط
الإستروجينات نمو النسيج البروستاتي من خلال إحضار تركيب LH وبالتالي إنقاص
اصطناع الأندروجين في الخصية، وبالتالي فهي تؤثر على الأورام المعتمدة على
الأندروجين. ولكن الإستروجينات قد تسبب مشكلات خطيرة كالعصبان الغثري
واحتشاء القلب والسكتات وارتفاع كالسيوم الدم، كما تسبب التثدي والعانة عند الرجال.

Bicalutamide - Nilutamide - Flutamide .G

هي مضادات أندروجينية صناعية تغير ستيرويدية، تستخدم في معالجة سرطانات البروستات، وتنافس مع الهرمون الطبيعي على الارتباط مع مستقبل الأندروجين وتمنع حدوث تبادل المواقع على النواة (الشكل 59-50). يستقلب Flutamide إلى مشتق فعال مضاد له الهيدروكسي ويرتبط بمستقبل الأندروجين. ويحصل Flutamide تأثير التستوستيرون المنخفض لإفراز موجه الغدد التناسلية، ويعطى دوماً مع Leuprolide أو Goserelin اللذين يقومان بإزالة تحسس المحور الوطائي التغاضي. وتعطى هذه المضادات الأندروجينية فمويًا، (ملاحظة: يعطى الفلوتاميد 3 مرات يوميًا فيما يعطى الآخران مرة واحدة يوميًا). تتم تصفية هذه الأدوية كليًا وتشمل التأثيرات الجانبية التثدي والارتفاع الهضمي، وقد يسبب الفلوتاميد قصورًا كبدًا في حين قد يسبب الفلوتاميد اضطرابات بصرية.

VIII. الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies

لقد غدت الأضداد وحيدة النسيلة حقلًا هامًا لتطوير المعالجة المضادة للسرطان والأمراض الأخرى غير التشخيصية بسبب كونها موجهة لأهداف محددة وقلة تأثيراتها الجانبية وهي تنتج عن اللعافويات B (من الفئران أو الهامستر المنعجن) وترتبط باللعافويات B الحية في النسيج الورعي؛ ثم يمكن للخلايا الهجينة الناتجة أن تتناسل بشكل مستقل، وستعطي كل نسيلة بدورها أضدادًا موجهة ضد نموذج مستضدي محدد. لقد ساعدت تقنية التأسيس على اصطناع أضداد بشرية مما مكن من تجاوز المشاكل المفاعية التي كانت تحدث سابقًا لدى استخدام أضداد الفئران، حيث تتوافر حاليًا عدة نماذج من الأضداد في أمريكا لعلاج السرطان، وسنتكلم عن Rituximab و Trastuzumab و Bevacizumab و Cetuximab. وهناك أيضًا Gemtuzumab-Ozogamicin وهو مضاد وحيد النسيلة مقترن بسسم نباتي ويرتبط ب CD33— وهو مستقبل في سطح خلايا اللوكيميا عند 90% من المرضى بالابيضاض النقوي الحاد. وكذلك هناك Atemuzumab الفعال في علاج الابيضاض اللعفاوي المزمن بالخلايا B والذي لم يعد يستجيب للأدوية الأخرى. وآخرها Tositumomab¹³¹ المستعمل في لقومًا لاهودجكن النازكة.

Trastuzumab .A

يشاهد فرق تعبير للبروتين المستقبل لعامل النمو البشري البشري العابر للأنسجة Transmembrane Human Epidermal Growth Factor-Receptor Protein 2 (HER2) عند 30-25% من مريضات سرطان الثدي الانتقالي. Trastuzumab هو مادة مؤشبة Recombinant DNA وهو ضد بشري وحيد النسيلة موجه بشكل خاص نحو الجزء Domain خارج الخلية للمستقبل (HER2) والذي يمتلك نهاية بروتين كيناز متصلة. يعطى الدواء عادة مع Paclitaxel ويستطيع إحداث تراجع في سرطان الثدي والانتقالات في نسبة قليلة من المرضى. [ملاحظة: يوجد على الأقل خمسة من إنزيمات تيروزين كيناز التي تتواسط النمو أو الانقسام الخلوي من خلال ضمفرة بروتينات الإشارة، ولها دور في تطور العديد من التشوهات بآليات غير معروفة.] يرتبط Trastuzumab بمواقع HER2 في سرطان الثدي ويثبط تكاثر الخلايا التي تحتوي على تعبير مفرط للبروتين HER2 ويأثني انقباض عدد الخلايا في الورم S.

1. **آلية الفعل:** إن آلية عمله ما زالت غير واضحة كمضاد للسرطان وقد افترحت عدة آليات منها التنظيم الأدنى لمستقبلات HER2، أو تحريض سمية خلوية ممتدة على الأضداد، أو نقص اضطناع الأوعية بسبب التأثير على عامل النمو البطاني الوعائي، ونتجه الجهود حالياً نحو تحديد المرضى المضايين بالأورام الذين قد يستفيدوا من الدواء.

2. **الحرائك الدوائية:** يعطى الدواء وريدياً وهو لا يجتاز الحاجز الدموي الدماغي.

3. **التأثيرات الضائرة:** إن أشد التأثيرات الجانبية خطيرة هي قصور القلب الاحتقاني، وتزداد السمية سوءاً عند إعطائه مع Anthracycline. ويجب الحذر الشديد عند إعطائه للمرضى الذين لديهم سوء وظيفة قلبية سابقة. تضم التأثيرات الضائرة الأخرى حمى وعرواءات تتعلق بالتسريب الدوائي، وكذلك صداع، دوار، غثيان، قيء، ألم بطني، ألم ظهري. وتكون هذه التأثيرات يمكن تحملها. يجب توخي الحذر عند استعمال الدواء عند المرضى الذين لديهم فرط حساسية تجاه البروتين الموجود في مبيض الهامستر الصيني أو للكحول البنزيلي (حيث يمكن استخدام الماء المعقم بدلاً من محلول قاتل للجراثيم لإعداد الحقنة).

Rituximab B

لقد كان هذا المركب أول الأضداد وحيدة النسيلة استخداماً في علاج اللينفوما، وهو مصنع بالهندسة الوراثية ومخطط موجه ضد المستضد CD20 على سطوح الخلايا B السليمة والخبيثة. يلعب CD20 دوراً في تفعيل بدء الدورة الخلوية وتمايزها وهو موجود (تقريباً) في جميع الخلايا B - لهما لاهودجكن ولكنه لا يوجد في الخلايا النقشوية الأخرى، وقد تبين الدور الفعال لهذا الدواء في علاج اللينفوما النخاعية لزرع الأعضاء وكذلك في الالتهاض اللمفاوي المزمن.

1. **آلية الفعل:** يرتبط الجزء Fab في Rituximab بالمستضد CD20 على الخلايا البائية B، في حين يقوم الجزء Fc بتعزيز الوظيفة المناعية بما فيها المناعة الخلوية والسمية الخلوية للخلايا B. يستخدم هذا المضاد عادة مع أدوية أخرى مضادة للسرطان مثل السايكلوفوسفاميد والدوكسوروبيسين و Vx والبريديزون (CHOP).

2. **الحرائك الدوائية:** يسرب الدواء وريدياً ويسبب نفاذاً سريعاً لخلايا B (الطليعية والخبيثة): ولم يعرف بعد مصير هذا الدواء.

3. **التأثيرات الضائرة:** قد تكون التأثيرات الجانبية الشديدة مهمة، من المهم تسريعية يلاحظ، فقد يحدث هبوط الضغط والتشنج القضيبي والوذمة الوعائية. وعادة ما تحدث الحمى والعرواءات عند التسريب لأول مرة وخصوصاً عند المرضى الذين لديهم مستويات كبيرة من الخلايا الليمفية الجائلة في الدم بسبب التفعيل السريع لللمتعة والذي يؤدي إلى تحرر العامل المنحبر للوزم TNFα والإنترلوكنات. ويمكن للمعالجة المسبقة بالبدائي فينيل ميدرواستين والأستيروستيروئيين والموسعات القصبية أن تخفف من هذه المشاكل. وقد تحدث لانظميات قلبية أيضاً. وقد ذكر حدوث متلازمة انحلال الدم خلال 24 ساعة المراجعة لإعطاء الجرعة الأولى من Rituximab وتتظاهر بقصور كلوي حاد (قد يتطلب تحالفاً) وارتفاع بوتاسيوم الدم ونقص كالسيوم الدم وارتفاع البولة

الدمية وارتفاع فوسفاتاز الدم. أما بقى الكريات البيض والصفائح والعدلات فقد ذكر حدوثها في أقل من 10% من الحالات.

C. بيفاسيزوماب Bevacizumab

يعد هذا الضد وحيد النسيلة الأول في صنف جديد من مضادات السرطان تدعى: العوامل المضادة لنمو الأوعية، ويستخدم كضد أول في علاج سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي ويعمل مع 5-FU. وهو يسرّب ويريداً، ويرتبط بعامل النمو الوعائي البطاني ويمنعه من تحريض تشكل الأوعية الدموية الجديدة والتي بدونها لا تحصل التشوهات على الأوكسجين والمواد الغذائية الأساسية والضرورية لنموها وتكاثر خلاياها. إن أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً هي ارتفاع الضغط والتهاب النخاع والإسهال. ثم هناك النزف المعوي والبيلة البروتينية وقصور القلب وندراً انتفاخ الأوعية، وانفراج الجروح الملتئمة والسكتة.

D. سيتوكسيماب Cetuximab

وهو ضد وحيد النسيلة مخلص Chimeric آخر. اعتمد حديثاً في علاج سرطان الكولون والمستقيم، ويعتقد أنه يعمل كمضاد للنفثونات باستهدافه مستقبل عامل النمو البشري على سطح الخلايا السرطانية وبالتالي تداخله مع نموها، وهو عادة ما يستخدم مع Trinitectan. ويعطى كغرة من الأضداد ويريداً، وقد يسبب صعوبة في التنفس وانخفاضاً في الضغط في بداية المعالجة به، وكذلك أمراضاً رئوية خلالية، وأحياناً حمى وطفحاً وإسهالاً وألماً بطنيّاً.

IX. أدوية العلاج الكيميائي الأخرى

A. معقدات تناسق البلاتينيوم Platinum Coordination Complexes

لقد كان السيزبلاطين Cisplatin أول مركبات هذه المجموعة، ولكن حل محله الكاربوبلاطين Carboplatin بسبب تأثيراته السمية الكثرية، وبما تشابهان من حيث آلية التأثير ولكنهما يختلفان على نحو كبير في الفعالية والسمية الدوائية ونمط التوزع والجرعات السمية. يملك السيزبلاطين سمية خلوية متأخرة مع التسبب في التهابات الكلى والتهاب الكبد. إن Oxaliplatin هو مشابه للكاربوبلاطين. ولقد كان السيزبلاطين تطبيقات واسعة في علاج الأورام الصلبة (الصدرة) مثل السرطانة الخصوية الانتقالية (مشاركاً مع VBL والبيروميسين) وسرطانة المبيض (مشاركاً مع الأسايكلوفوسفاميد) وسرطانة المثانة (لوحده). أما الكاربوبلاطين فيستخدم عندما لا يمكن إمالة المريض على نحو كبير (حيث أن الإمالة مطلوبة عند استخدام السيزبلاطين)، أو إذا كان لدى المريض سوء وظيفة كلوية أو كان عرضة للسمية العصبية أو الأذنية. يتبعاً يدي الأوكزيبلاطين فعالية معتادة ضد سرطان المستقيم والكولون.

1. آلية الفعل: تشبه بألية تأثيرها العوامل المؤلفة. يوجد السيزبلاطين في الوسط البلازمي عالي الكلور بشكل جزيئات معتدلة تدخل الخلية وتفقد الكلور في الوسط منخفض الكلور. ومن ثم ترتبط بالموقع N7 من الفوانين على DNA مؤدية إلى تشكيل روابط متصالبة بين وداخل أجزاء الطاق، ويؤدي هذا التأثير السام



الشكل 31.39

طرق إعطاء وتصوير السيزبيلاتين.

إلى تثبيط كل من تضاعف DNA واصططاع RNA. وبشكل مماثل للأجزاء التي تستبدل الكلورايدين في بنية الكاربوبلاتين يتم استخراجها بواسطة العملية لتشكيل المركب الفعال. يمكن أن يظاّل التأثيرُ السامَّ الخلويّ في أي مرحلة من دورتها، إلا أن أكثر الخلايا عرضةً لأفعالها هي تلك التي تكون في الطور S و G1. يمكن لكلا الدواء أن يرتبطا بالبروتينات والمركبات الأخرى الحاوية على مجموعات الثيول (SH-).

2. **المقاومة:** تنقص حساسية الخلايا لهذه الأدوية إذا احتوت على مستويات عالية من الغلوتاثيون أو زيادة في معدل ترميم DNA أو بوجود الميتالوثيونين (بروتين غني بمجموعات SH-) كما تتجم المقاومة عن نقص الثقبيل الخلوي للدواء. إن المقاومة المتصالية بين السيزبيلاتين والكاربوبلاتين ليست ثابتة. ولا توجد مقاومة ضد الأوكزابلاتين.

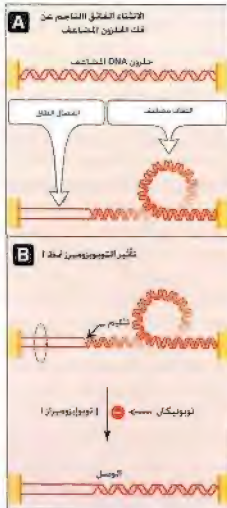
3. **الحرائك الدوائية:** تعطى هذه الأدوية وريدياً ضمن المحلول الملحي، ويمكن إعطاؤها ضمن اليريتوان في سرطان المبيض وضمن الشرايين من أجل الوصول إلى أعضاء معينة. يرتبط أكثر من 90% من السيزبيلاتين متساهمياً ببروتينات البلازما في حين تكون نسبة ارتباط الكاربوبلاتين منخفضة جداً وتكون تراكيز الدواء أعلى ما يمكن في الكبد والكلى والمخي والخصى والمبيض. بينما يعبر القليل منها إلى السائل الدماغي الشوكي. يعد الطريق الكلوي الطريق الأساسي للإخراج (الشكل 31.39).

4. **التأثيرات الضائرة:** يحدث فيه شديد ومستمر خلال الساعة الأولى على الأقل من إعطاء السيزبيلاتين وربما يستمر لخمسة أيام، ولكن عادة ما تكون المعالجة بمضادات القيء (قبل إعطائه) مفيدة. لقد كانت السمية الرئيسية التي تحدّد استخدامه هي الأذية الكلوية المتعلقة بالجرعة والتي تشمل الأنبوب المتفرج البعيد والأنبوب الجامع. يمكن التخفيف من ذلك بالإماسة والإدرار الهنوميين. وقد يحدث نقص مغنزيوم وكالسيوم الدم. [ملاحظة: من الضروري إصلاح مستويات الكالسيوم قبل المغنزيوم]. ومن التأثيرات الأخرى: السمية السمية متضمنة نقص السع بالنواتر العالية والمثني والتثبيط الخفيف لنقي العظم والسمية العصبية (تميل + فقدان الصن العميق). أما التفاعلات الجلدية فتتفاوت من طفح جفدي إلى حثّ، وتزداد خطورة السمية الكلوية والأذية عند المرضى الذين يتناولون أيضاً علاجاً بالأمينوغلايكوزيدات. ويعكس السيزبيلاتين فإن الكاربوبلاتين يسبب فقط غثياناً وقيئاً خفيفين ولا يسبب سمية كلوية ولا أذية ولا عصبية ولكن تأثيره الأساسي يتمثل في تثبيط نقي العظم.

B. آيرينوتيكان وتوبوتيكان Irinotecan و Topotecan

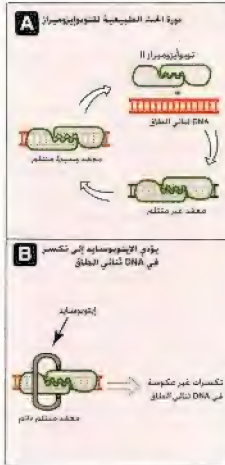
هي مشتقات تصنف صناعية من Camptothecin الذي يعتبر أقدم منها وأشد سمية. ولهما بنية معقدة متعددة الحلقات تحتوي على حلقة اللاكتون الهامة لنفاعة المركب. يستخدم التوبوتيكان في سرطان المبيض المنتشر عند فشل العلاج البدئي، وكذلك في سرطان الرئة صغير الخلايا. بينما يستخدم الآيرينوتيكان كخط أول مع 5-FU و Leucovorin لعلاج سرطانات الكولون والمستقيم.

1. **آلية الفعل:** إن هذه الأدوية نوعية للطور (S) وهي تثبيط التوبويازوميراز



الشكل 32.39

تأثيرات التوبويازوميراز DNA اللهب



الشكل 33.39
آلية تأثير الإيتوبوسايد.

الضروري من أجل تضاعف DNA في الخلايا البشرية (الشكل 29-32). ويخلط Etoposide الذي يثبط التوبوايزوميراز II (انظر فيما بعد) قبان التوبوتيكان كان أول الأدوية المستخدمة سريرياً كمثبط للتوبوايزوميراز I. يتشكل SN-38 (المستقلب الفعال للأرينوتيكان) عبر شطر رابطة الكاربامات بين جزء الكاميتوبيسين وسلسلة الدايابيريدينو الجانبية بتوسط كاربوكسيل إستراز. إن SN-38 أقوى بـ 1000 مرة تقريباً من الأرينوتيكان كمثبط للتوبوايزوميراز I. تعمل إنزيمات التوبوايزوميراز على تخفيف مقدار الانفتاح في سلسلة الـ DNA من خلال إحداث تكسرات عكوسة في الطاق المفرد. وإذا ارتبط أي من التوبوتيكان أو SN-38 بمعقد إنزيم-DNA فإنه يمنع التكسرات في الطاق المفرد.

2. **المقاومة:** يمكن تفسير المقاومة بعدة آليات منها القدرة على نقل الدواء خارج الخلية، نقص القدرة على تحويل الأرينوتيكان إلى مستقلب SN-38 فعال، أو تعطيم سلبي أو طفرة تطرأ على التوبوايزوميراز I.

3. **الحراكات الدوائية:** يسرب التوبوتيكان والأرينوتيكان وريدياً. إن إماهة حلقة اللاكتون تعطل نشاط هذه المركبات، ويطرح الدواء من مستقبليهما عبر البول ولهذا ينهي تعديل الجرعة عند انخفاض الوظيفة الكلوية.

4. **التأثيرات الضائرة:** إن التأثير السمي الذي يستدعي تحديد الجرعة في التوبوتيكان هو تثبيط نقي العظم وخصوصاً على مستوى العدلات، ولهذا يجب مراقبة التعداد الدموي المحيطي بشكل متكرر عند المرضى المعالجين بهذا الدواء. [ملاحظة: ينبغي عدم تناول هذا الدواء عند المرضى ذوي التعداد الأقل من 1500 خلية معتدلة/ملمع ولا فقد يحدث الإبتان وربما الموت]. وقد تحدث أيضاً اختلالات دموية كحمى الصفيحات ونقص الدم، وكذلك تأثيرات خارج دموية بما فيها الإسهال، الغثيان، الإقياء، الحاصة، والصداع. كما يحدث التثبيط التقوي في سياق العلاج بالأرينوتيكان بينما يمكن أن يكون الإسهال شديداً ويحتاج لإعطاء الأوبيراميد.

C. إيتوبوسايد (VP-16) Etoposide

إن الإيتوبوسايد ومثابه تينوبوسايد (Teniposide) هما مشتقان صناعيان للفلويد النباتي Podophyllotoxin وهما يحصران الدورة الخلوية بين الطور S المتأخر و G2، أما مكان تأثيرهما الرئيس فهو التوبوايزوميراز II ويؤدي ارتباطهما بالمعقد إنزيم-DNA إلى جعله قابلاً للشطر بشكل عابر ومعرضاً للتكسرات المخربة للبنية ثلاثية الطاق لـ DNA (الشكل 33-39). تحصل المقاومة لمثبطات التوبوايزوميراز إما بسبب وجود مركب P-glycoprotein المقاوم لعدة أدوية أو بسبب حدوث طفرة في الإنزيم. إن أهم استخدامات هذا الدواء هي سرطانة الخلايا الشفوانية في الرئة، وفي سرطانة الخصية (متركام مع السيزيلاتين واليلوماسين). أما تينوبوسايد فيستخدم كخط ثان في علاج ابيضاض الدم اللينفاوي العاد. يمكن أن يعطى الإيتوبوسايد فمواً أو وريدياً أما التينوبوسايد فلا يعطى إلا وريدياً، وكلاهما يرتبط بشدة ببروتينات البلازما ويتوزع في أنحاء الجسم، ولكن عبورهما إلى السائل الدماغي الشوكي قليل، ومع ذلك فقد أبدى التينوبوسايد تأثيراً ضد الأورام الدقيقة والتورويلاستوما. تتحول المستقلبات إلى غلوكورونيدات وسلفونات وتطرح في البول، وتؤدي الأدوية التي تحرض جملة الساييتوكروم P450 إلى تسريع استقلاب التينوبوسايد، تثبيك التقى (وخصوصاً على مستوى الكريات البيض) هو السمية الرئيسية المحددة للجرعة لكلا الدوائين. قد يفسد لدى المرضى الذين عولجوا سابقاً بالإيتوبوسايد ابيضاض دموي. أما

التأثيرات السامة الأخرى فتضم: حاصة، تفاعلات تأقية، غثيان، إقياء.

D. إيماتينيب Imatinib

يستعمل (imatinib mesylate) في معالجة فترات اشتداد المرض في مميّاق الإصابة بالابيضاض النقوي المزمن، وكذلك في الأورام السدوية (أورام اللعجة) في الأنثيوب الهضمي (Gastrointestinal Stromal (GIST) Tumors) وهو يعمل كمثبط لإشارة التنبيع الجيني Signal Transduction Inhibitor ويفيد بشكل خاص في تثبيط نشاط إنزيم التيروزين كيناز الـ BCR-ABL اللامتنظم في خلايا الابيضاض عند جميع المرضى تقريباً بابيضاض الدم النقوي المزمن. أما في الأورام السدوية للسبيل الهضمي فإن عدم انتظام ظهور التيروزين كيناز يترافق مع عامل النمو، إن قدرة الإيماتينيب على إشغال جيب إنزيم الكيناز من شأنها أن تمنع مسفرة التيروزين على ركيزته وبالتالي فهو يثبط المراحل التالية التي تؤدي إلى تكاثف الخلية. يملك الإيماتينيب أفضلية على الإنترفيرون α بأنه يمكن أن يعطى فموياً، كما أنه يحدث استجابة دموية أسرع من مما يحدثه إعطاء الإنترفيرون α مع السايترابين، إن دراسة التسلل الخلوية تشير إلى أن المقاومة قد تحدث بسبب حدوث تضخم في مؤثرة BCR/ABL و/أو زيادة ضخ الدواء لخارج الخلية الناجمة عن ازدياد البروتين المقاوم للأدوية المتعددة. يمتص الدواء فعوياً بشيعة جيدة ويخضع للاستقلاب من قبل جملة السيوكروم P450 التي تحولها إلى مركبات متعددة والتي تتضمن مركباً فعالاً هو أحد مشتقات N-demethyl. يتم الإطراح عبر البراز بشكل رئيسي. تتضمن التأثيرات الجانبية انحباس السوائل والوذمة والسمة الكبدية ونقص الصفائح ونقص العدلات والغثيان والإقياء.

E. جيفيتينيب Gefinitib (Iressa)

يستهدف هذا الدواء مستقبل عامل النمو البشري، ويوصى به لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا الذي تشمل معه العلاجات الأخرى، وهو يؤثر عند 10-20% من المصابين بهذا السرطان. ويستخدم هذا الدواء بمفرده في المعالجة. ويمتص بعد إعطائه فعوياً، ويخضع لاستقلاب واسع في الكبد من قبل الإنزيم CYP3A4 من السايوكروم P450. وقد تم تحديد 6 مستقبلات له على الأقل، واحد منها يملك ضالفة مضادة للورم ذات قيمة، ويطرح مع مستقبلاته بشكل رئيسي عن طريق البراز، أهم تأثيراته الجانبية هو الإسهال والذهيان والاندفاعات الجلدية الشبيهة بالعد، وهناك تأثير نادر ولكنه شديد ومهم هو الداء الخلالي الرئوي الذي يتظاهر بسعال وزلة تنفسية حادة.

F. بروكاربازين Procarbazine

يستخدم في علاج داء هودجكن وسرطانات أخرى ويتوازن بسرعة ما بين البلاسما والسائل اندماغي الشوكي بعد إعطائه فعوياً أو حقناً، وينبغي له أن يخضع لسلسلة من فاعلات الأكسدة ليمارس تأثيره السام للخلايا الذي يسبب تثبيط اصطناع DNA والبروتين، يطرخ الدواء الأصلي مع مستقبلاته عبر الكلية. تثبطه نقي العظم هو التأثير السمي الرئيسي له، ومن الشائع حدوث غثيان وقئ وإسهال، كما أنه ذو سمية عصبية حيث يؤدي إلى أعراض تتراوح من النعاس إلى الإبهاس والتشنج. بما أنه يحرض طريق المونامين أوكسيداز فيجب تحذير المرضى الذين يتناولون الأطعمة الحاوية على التيرامين (كالجبن الحقة واللحمة والبيذ) كما أن استهلاك الكحول يؤدي إلى تفاعلات شبيهة بالفاقة عن الديسولفيرام. إن

البروكاربازين دواء مطلق وماسخ، وقد يتطور ابيضاض دم غير لمفاوي عند المرضى المعالجين بهذا الدواء.

G. ل-أسباراجيناز L-Asparaginase

يتوسط هذا الإنزيم نزع الأمين من الأسباراجين محولاً إياه إلى حمض الأسباريك والأمونيا. إن الشكل المستعمل منه في المعالجة الكيميائية مشتق من البكتريا ويستعمل في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي العاد عند الأطفال مشبكاً مع γX والبريدنوزون. تعتمد آلية عمله بأن بعض الخلايا التشنؤية تحتاج مصدراً خارجياً للأسباراجين بسبب قدرتها المحدودة على اصطناع الكميات الضرورية من هذا الحمض الأميني الضروري لنموها ووظيفتها. يعمل ل-أسباراجيناز على حلحلة أسباراجين الدم وبذلك فهو يحرم الخلايا الورمية من هذا الغذاء الذي تحتاجه في اصطناع البروتين (الشكل 39-34). تنشأ المقاومة للدواء بسبب ازدياد قدرة الخلايا الورمية على اصطناع الأسباراجين، يجب إعطاء الإنزيم إما وريدياً أو عضلياً لأنه يتخرب بالإنزيمات الهضمية. تتضمن التأثيرات السمية طيفاً من تفاعلات فرط الحساسية (تظنر لكونه بروتيناً غريباً) وقد يحدث نقص في عوامل التخثر، واضطرابات كبدية، والتهاب بكترياس، وصنع، وسبات بسبب الانسداد بالأمونيا.

H. الإنترفيرونات Interferons

لقد صُنفت الإنترفيرونات البشرية إلى α و β و γ وذلك بناءً على قدرتها المستضدية. يتم إنتاج الإنترفيرونات α من قبل الكريات البيضاء بشكل أساسي، أما الإنترفيرونات β فيتم إنتاجها من قبل الخلايا اللمفاوية T، والإنترفيرونات γ يتم إنتاجها من قبل الخلايا المصورة ليف في النسيج الضام. ولقد مكنت تقنية DNA المُؤْتَسِب عند الجراثيم من الحصول على كميات ضخمة من الإنترفيرونات النقية بما فيها نوعا الإنترفيرون ألفا: ($\alpha-2b$ و $\alpha-2a$) والذان يستخدمان في علاج أمراض تشنؤية. يستعمل الإنترفيرون $\alpha-2a$ حالياً في علاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة والايبيضاض النقوي المزمن وقرن كابوزي المرافق لمرض الإيدز. بينما يقيد الإنترفيرون $\alpha-2b$ لعلاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة والميلانوما وقرن كابوزي عند مرضى الإيدز والمقوما الجريبية.

1. آلية العمل: تفرز الإنترفيرونات من الخلايا المنتجة لها، ومن ثم تؤثر على مستقبلات موجودة على خلايا أخرى وبالتالي تكون الإنترفيرونات المرتبطة غير متحلة. يتنافس الإنترفيرون ألفا وبيتا معاً على الارتباط، ولذلك فهما يرتبطان على المستقبل نفسه نظرياً أو على مستقبلين متجاورين، بينما يرتبط الإنترفيرون غاما على مستقبل مختلف، بعد ارتباط الإنترفيرون بتجديد سلسلة من التفاعلات المعقدة داخل الخلية تتضمن اصطناعاً إنزيمياً وتثبيت تكاثر الخلايا وتعديل البالعات وزيادة السمية على الخلايا اللمفاوية. ومع ذلك فالآلية الدقيقة التي تؤثر فيها الإنترفيرونات كمؤاد سامة للخلايا لا تزال غير معروفة.

2. الحراك الدوائية: تمتص الإنترفيرونات جيداً إذا حقنت في العضل أو تحت الجلد كما يتوافر الإنترفيرون $\alpha-2b$ بشكل وريدي. تخضع الإنترفيرونات إلى تصفية كلية وإحلال أثناء إعادة الامتصاص، أما الاستقلاب الكبدية فهو أضغري.



الشكل 39.34

تأثير الأسباراجين سينتاز في الخلايا الورمية والطبيعية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.39 مريض مصاب بسرطان الكولون يعالج بـ 5-FU واللوكوفورين Leucovorin (N^5,N^{10} -Methylene Tetrahydrofolate). إن التفسير المنطقي لإعطاء التيمم الإنزيمي هو كونه أساساً من أجل:
- A. تحويل 5-FU إلى $(FdUMP)$ Fluorodeoxyuridylic Acid.
- B. الوقاية من حدوث فقر الدم الناتج عن المعالجة بـ 5-FU.
- C. تثبيط Thymidylate Synthase بـ $FdUMP$.
- D. إطالة التأثير المضاد للورم لـ 5-FU.

- 2.39 حدث نقص عدلات عند مريض يخضع لعلاج كيميائي لسرطان. أي من الأدوية التالية يمكن أن يؤدي إعطاؤه إلى تسريع تحسن تعداد العدلات:

- A. Leucovorin.
- B. Filgrastim.
- C. Prednisone.
- D. Vitamin B12.

- 3.39 الإغصاة و/أو الإدراز يمكن أن يمنعوا السمية الكلوية المرافقة لـ:

- A. Cisplatin.
- B. Chlorambucil.
- C. Tamoxifen.
- D. Gemcitabine.
- E. Methotrexate.

- 4.39 مريض يعالج بالألوپورينول للسيطرة على ارتفاع حمض اليوز في الدم الناتج عن العلاج الكيميائي. أي مما يلي يجب تخفيض جرعة من أجل منع السمية؟

- A. 5-Fluorouracil.
- B. 6-Mercaptopurine.
- C. 6-Thioguanine.
- D. Fludarabine.
- E. Cytarabine.

الجواب الصحيح: C. يشكل Thymidylate synthase مركباً ثنائياً مع thymidine و N^5,N^{10} -methylene tetrahydrofolate acid وبالتالي فإن تيمم الأيزم ضروري حتى يصبح 5-FU مؤثراً. وأما أنه بعد مستقياً وحيد التكلويد (FdUMP) فهو لا يلعب دوراً في تحويل 5-FU إلى $FdUMP$. يسمى 5-FU بغير تيمم الأيزم، كما أن تيمم الأيزم لا يؤثر على تحريك الدوائية لـ 5-FU.

الجواب الصحيح: B. إن Filgrastim هو عامل منبه لنمو المستعمرات الحية عند الإنسان والذي يمكن أن يؤثر على الخلايا المكونة للدم hematopoietic كما ينبه التكاثر وهو ينظم إنتاج العدلات في نقي العظم وبالتالي فهو يعاكس نقص العدلات عند المرضى الذين يخضعون لمعالجة كيميائية لسرطان. كما أن اللوكوفورين وهو المشتق من $NSN10$ tetrahydrofolate acid، والبيتاين B12 وينالغرين أيتهم قد يملكان تأثيراً في علاج فقر الدم. فليس لهما تأثير على زيادة تعداد العدلات. أيضاً فالبريميديون غير مؤثر.

الجواب الصحيح: A. فقط النيسيزلاتين من الأدوية السابقة يستب سمية كلوية.

الجواب الصحيح: B. يستقلب 6-ميروكسبوريدين إلى 6-ثيوبورين أسيد. يأكسداين أوكسيديان وإن منع هذا التفاعل بالألوپورينول قد يحول كميات أكبر من مضادات المنسقلب إلى السيميل السمي بينما يخضع 6-ثيوبورين لاستقلاب أقل بطريق الكوانثين أوكسيديان. وبهذا فهو لا يتأثر بالألوپورينول. وكذلك بالنسبة للفلووراباين الذي لا يستقلب بهذه الطريقة لأنه لا يخضع لتزعجين بالألوپورين. أي أيتهم والذي بعده مطلوباً لتيمم الاستقلاب بالكوانثين أوكسيديان. أما الدواء الأخير فهما من مركبات البريميدين ولهذا فهما لا يتحولان إلى خضخ البول.

١. نظرة عامة

لقد أصبحت أهمية الجهاز المناعي في حماية الجسم من العوامل الأجنبية الضارة معروفة جيداً، لكن هذه الحماية قد تقود إلى مشكلات خطيرة أحياناً، فضلاً ربما يؤدي العلم المتطور Allograft (أي المأخوذ من نسيج أو عضو لشخص آخر مختلف وراثياً عن الشخص الأصلي) إلى استجابة مناعية مؤذية قد تسبب رفض النسيج المزروع. لقد غدت زراعة الأعضاء والأنسجة (كالكلية والقلب ونقي العظام) إجراء روتينياً نظراً لتحسن التقنيات الجراحية والتطعيم النسيجي، كما توافرت الأدوية التي أصبح بمقدورها أن تثبط بشكل انتقائي رفض النسيج المزروع. وحماية المريض في الوقت نفسه من أن يصبح مضطرباً مناعياً (الشكل 40-1). بينما لم تكن الأدوية القديمة اصطناعية، فكتيراً ما كان يتعرض المرضى للإثنان نتيجة تثبيط دعامتي المناعة الأساسية في الجسم (التواسطة بالخلايا والتواسطة بالأضداد، أو الخلطية). إن الغاية الأساسية اليوم من المعالجة الكابتة للمناعة هي لتعديل وظيفة الخلايا للمفاوأة وذلك باستخدام الأدوية أو الأضداد المضادة للبروتينات المناعية. ونظراً لسميتها الشديدة عندما تستخدم كمعالجة وحيدة فعادة ما تستخدم الأدوية الكابتة للمناعة بشكل متشارك وبجرعات قليلة. (ملاحظة تستخدم المعالجة الكابتة للمناعة أيضاً في علاج أمراض المناعة الذاتية: مثال: تستطيع الستيرويدات السليطة على التهاب الكبد، والكآلة الحاد). تتألف الأنظمة العلاجية المثبطة للمناعة عادة من اثنين أو أربعة أدوية تختلف آليات تأثيرها بحيث تمنع تفعيل الخلايا التائية على عدة مستويات، يمكن وصف شلال التفعيل المناعي بنموذج ثلاثي الإشارة. الإشارة الأولى تتألف من الخلايا التائية التي تحرض معقد المستقبل CD3 بواسطة مستضد على سطح خلية مقدمة للمستضد. الإشارة الثانية، وتسمى التنبيه مشترك، تحدث عندما تتضمن CD80 و CD86 الموجودة على سطح الخلايا المقدمة للمستضد إلى CD28 على الخلايا التائية. كلا الإشارتين الأولى والثانية تفعّلان سبيل تنبيغ تايغ داخل خلوية، أحدها سبيل كالسيوم-كالمينيوم والذي يستهدفه كل من السايكلوسبورين والتاكروليموس. تقوم هذه السبل بتحريض إنتاج السابتوكينات مثل IL-2 و IL-15 و CD154 و CD25. ثم يرتبط IL-2 بـ CD25 (الذي يعرف بمستقبل IL-2) على سطح خلايا تائية أخرى لتفعيل التوجيه الخاصة بالتدريبات للراباماليسين فتتشكل الإشارة الثالثة التي تبه تكاثر الخلايا التائية، ويمكن تصنيف الأدوية المثبطة للمناعة بحسب آلية تأثيرها: 1) أدوية تتداخل في إنتاج وعمل السابتوكينات، 2) أدوية تعطل الاستقلاب الخلوي مانعة بذلك تكاثر اللفاويات، 3) أضداد وحيدة أو متعددة النسيلة تقوم بإحصار الجزيئات السطحية للخلايا T.

الأدوية الكابتة للمناعة

المنظمات الانتقالية لاصطناع ووظيفة السيبتوكينات

- Cyclosporine
- Sirolimus
- Tacrolimus (FK506)

كابتات المناعة المضادة للاستقلاب

- Azathioprine
- Mycophenolate mofetil
- Mycophenolate sodium

الأضداد

- Abatacept
- Anti-CD3/CD28
- Anti-CD40
- Anti-CD80/86
- Anti-CD137

الستيرويدات القشرية

- Methylprednisolone
- Prednisone
- Prednisolone

الشكل 1.40

الأدوية الكابتة للمناعة

II. المثبطات الانتقائية لوظيفة وإنتاج السيتوكين

السيتوكين	تأثيراته
IL-1	• يزيد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية • يحثب العدلات والبلاعات
IL-2	• يحرض تكاثر خلايا CD4 • يزيد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية
إنترفيرون-γ	• يزيد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية • والبلاعات
TNF-α	• يمنع إشارات جزيئات TNF-α • يزيد إنتاج TNF-α
TNF-α	• تأثير سلبي ضد الخلايا الليمفية • يحرض إفراز السيتوكين في الخلايا الليمفية

الشكل 2.40

ملخص لبعض السيتوكينات المثبطة.

السيتوكينات هي بروتينات إشارة، متجلىة، وغير موجبة لمستضدات معينة، ترتبط بمستقبلات على سطح أنواع مختلفة من الخلايا. ويشمل مصطلح (السيتوكينات) كلا من الإنترلوكينات والإنترفيرونات (IFNs) والعوامل المنخثرة للورم (TNFs) والعوامل المجذبة للنمو Transforming Growth Factor والعوامل المحرصة لنمو المستعمرات، ومما يجدر ذكره في هذا السياق هو الإنترلوكين-2 الذي يحرض تكاثر الخلايا المساعدة T (Antigen-Primed T cells)، وبالتالي إنتاج كميات أكبر من الإنترلوكين-2 والإنترفيرون-γ و TNF-β (الشكل 2-40). تقوم هذه السيتوكينات بمجموعها بتنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية والبلاعات والخلايا T السامة والمفويات. لهذا فإن الأدوية التي تتدخل مع إنتاج أو فعالية الإنترلوكين-2 (مثل السايكلوسبورين) سوف تؤثر بشدة على الاستجابة المناعية وبالتالي تنقص رفض الطعم.

A. سايكلوسبورين Cyclosporin

السايكلوسبورين (CsA) هو ببتيد خلقي مؤلف من 11 حمضاً أمينياً (العديد منها أضيف له الميثيل عند الترتوجين الببتيدي)، وهو مستخلص من فطر التربة، ويستخدم لمنع رفض الزرع الخايرة (الكلى والكبد والقلب). وضع أنه يمكن استخدامه بمفرده إلا أن تأثيره في الوقاية من الرفض الحاد يزداد عندما تعطى معه الكورتيكوستيرويدات السكرية ومضاد استقلاب كالنالكوفينولات موفيتيل ضمن نظام علاجي ثنائي أو ثلاثي. إن CsA هو بديل ليفينوتركسات في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي الفعال والشديد، كما أنه مفيد لمرضى العداوى المعتمد غير المستجيب للعلاجات الأخرى.

1. **الآلية التأثيرية:** يكبت السايكلوسبورين اصطفاً التفاعلات المناعية المتواسطة بالخلايا، بينما تثبط المناعة الخلطية بتراكيز أقل بكثير من الدواء. يرتبط الدواء بعد دخوله إلى الخلية T بمركب سايكوفيلين Cyclophilin (والذي عادة ما يسمى Immophilin) مشكلاً معقداً يرتبط بدوره بكالسيبورين Calcineurin (الشكل 40-3). ويعد المعقد السابق مسؤولاً عن عملية نزع الفسفور من العامل النووي الهيولي للخلايا الثابتة المعقدة Cytosolic Nuclear Factor Activated T cell (NFATc1)، ولكن المعقد عندما يرتبط بالسايكلوسبورين يذو عاجزاً عن إنجاز هذا التفاعل. فلا يستطيع الدخول للنوات وتتعطيل التفاعلات اللازمة لتكوين عدد من السيتوكينات بما فيها IL-2. وتكون النتيجة نقص IL-2 وهو المنبه الكيميائي الرئيسي لزيادة عدد المفويات T.

2. **الآثار الجانبية:** يمكن لـ CsA أن يعطى فمياً أو تسريباً وريدياً. يختلف الامتصاص الفموي من شخص لآخر، وزمناً نتج ذلك عن استقلابه بواسطة جملعة السايكلوكرم P450 (تسمى CYP3A4) في السبيل الهضمي. تتواجد 50% من كمية الدواء في الجسم ضمن مكونات الدم. وتتوضع نصف الكمية السابقة في الكريات العظمى بينما تتواجد أقل من 1/10 منها في المفويات. يستقلب CsA بشكل واسع وينشئ في الكبد (بواسطة الجملعة CYP3A4). (ملاحظة: لقد سجلت تداخلات دوائية عديدة لدى إعطاء ركائز دوائية أخرى للجملعة الإنزيمية السابقة في الوقت نفسه مع CsA). لم يتم التأكد من أن أيًا من المستقلبات الـ 25 لـ CsA يمتلك أدنى فعالية أم لا، تطرح المستقلبات بالطريق الصفراوي، بينما تظهر كميات ضئيلة من الدواء الأصلي في البول.

3. **التأثيرات الضائرة:** العديد من التأثيرات الجانبية لـ CsA تعتمد على الجرعة، ولهذا فمن المهم مراقبة مستوياته في الجسم. وتعد السمية الكلوية التأثير



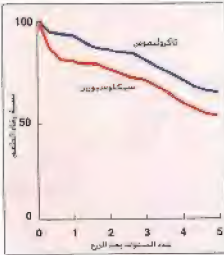
الشكل 3.40

آلية تأثير السايكلوسبورين والتاكروليموس: IL-2 • إنترلوكين 2 • NFATc Cytosolic nuclear factor of activated T cells = العامل الخلوي النووي للخلايا T المفعلة: mTOR = وجهة الراباماسين في الثدييات.

الجانبين الأكثر شيعاً وأهمية له، فمن الضروري إذاً مراقبة الوظيفة الكلوية، وقد يؤدي إنخفاض جرعة CsA إلى تراجع السمية الكلوية في معظم الحالات، مع أن السمية الكلوية قد تكون غير عكوسة عند 15% من المرضى. (ملاحظة: قد تزداد السمية الكلوية بإعطاء CsA مع أدوية أخرى تسبب أيضاً سوء وظيفة كلوية مثل الأمينوغليكوزيدات، ومضادات الالتهاب كالديكوفيناك والتايلوروكسين والسولينداك، ومثبطات مضخة البروتون مثل السيميتدين والرانيتيدين). السمية الكبدية قد تحدث أيضاً. ولهذا يجب تقييم الوظيفة الكبدية دورياً. الأخماج شائعة عند المرضى المصابين بـ CsA وقد تكون مهددة للحياة، وأغلبها أخماج فيروسية من مجموعة الحلا والفيروس المضخم للخلايا. كما قد تحدث المفوما عند جميع مرضى زرع الأعضاء بسبب المستوى الصافي من التثبيط المناعي. قد تحدث تفاعلات تآقية لدى الإعطاء حقناً. تتضمن التأثيرات السمية الأخرى ارتفاع الضغط وارتفاع شحوم الدم وارتفاع بوتاسيوم الدم (نذلك من المهم عدم استخدام المدرات الموفرة للبوتاسيوم عند هؤلاء المرضى) والرجفان والشرانبة وعدم تحمل السكر وفقرم تسبب اللثة.

B. تاكروليموس (TAC) Tacrolimus

هو مكاروليد منقول من فطر التربة، وقد ثبتت فائدته في منع رفض الكلية أو الكبد المزروع ويعطى مع الكورتيكويدات السكرية و/أو مضاد مستقبل. إن هذا الدواء



الشكل 4.40

بعدد بقاء يعادل خمسين سنوات عند
تعرضى الزرع الكلوي الجفري والمعالجين
بالتاكروليموس أو السيكلوسبورين أو الفاكروليموس.



الشكل 5.40

آلية تأثير السيكلوسبورين mTOR - الجزيء
المستهدف للراباميسين أوو السيكلوسبورين
نفسه (molecular target of rapamycin).

مفضل على CsA ليس فقط بسبب فاعليته وإتقانه لتوب الرفض (الشكل 4-40) ولكن أيضا لأن جرعات صغيرة من الكورتيكويدات السكرية يمكن استعمالها معه وبالتالي تنجبت التأثيرات الجانبية كثيرة الحدوث المرافقة لاستخدام الكورتيكويدات السكرية. تمت الموافقة على استعمال مرهم من الدواء من أجل التهاب الجلد الناتج المتوسط إلى الشديد والذي لا يستجيب للمعالجات التقليدية.

1. آلية الفعل، يبدي التاكروليموس تأثيره الكابت للمناعة بنفس آلية CsA ماعدا أنه يرتبط بمركب Immunophilin آخر هو FKBP-12 (FK-binding protein) (الشكل 40-6).

2. الحرائك الدوائية: يمكن إعطاء Tac فمويًا أو وريديًا، ويفضل الطريق الفموي، ولكن كما هو الحال مع CsA فالامتصاص الفموي ل Tac غير ثابت وغير كامل مما يتطلب تعديل الجرعات، ينخفض الامتصاص إذا أخذ الدواء مع الوجبات ذات المحتوى العالي من الدسم أو السكريات. إن Tac أقوى بـ 100-10 مرة من CsA، ويرتبط بشدة ببروتينات البلازما ويتركز في الكريات الحمر. ومثل CsA، يخضع Tac لاستقلاب كبدي بجملة CYP3A4 الإنزيمية، وإذ ذلك فهو يحدث نفس التداخلات الدوائية. لقد أظهر واحد علي الأقل من مستقيبات Tac تأثيرًا كابتًا للمناعة. إن الإطراح الكلوي شئيل جدا. بينما يكشف الدواء الأصلي ومعظم مستقيباته في البراز.

3. التأثيرات الضائرة: يبدو أن التأثيرات السمية الكلوية والعصبية (رجفان، صرع، إهلاسات) هي أشد عند المرضى المعالجين بـ Tac مقارنة مع المعالجين بـ CsA، ولكن الضيق الدقيق للجرعة يمكن أن يقلص هذه المشكلة. وبعد تطور داء سكري معتمد على الإنسولين بعد الزرع مشكلة خاصة عند المرضى السود والإسبان، وتتشابه بقية التأثيرات الجانبية له مع تلك التي CsA إلا أنه لا يسبب شعاعية ولا فرط تسخلة. وبالمقارنة مع CsA فإن Tac له أيضا سمية قليلة الحدوث كارتفاع الضغط وارتفاع شحوم الدم وكلاهما شائع عند مرضى زرع الكلية. لقد ذكرت تفاعلات تآقية تجاه سواغات الأشكال المعدة للحقن، أما التداخلات الدوائية فمماثلة لتلك الموصوفة ل CsA.

C. سيروليموس Sirolimus

هو مأكروليد تم اعتماده حديثًا، ويستخلص من تخمرات العفن في التربة. كان يدعى سابقًا، وما زال يدعى في بعض الأحيان، بالراباميسين (Rapamycin). وقد تمت الموافقة على استعماله في زرع الكلية مع CsA والكورتيكويدات السكرية مما يسمح بخفض جرعات تلك الأدوية وبالتالي خفض شدة سميتها، إن مشاركة بين السيروليموس SRL و CsA هي مشاركة تآزيرية بشكل واضح لأن SRL يعمل في مرحلة لاحقة على شلال التفعيل المناعي، ولتحد من التأثيرات الجانبية طويلة الأمد لمثبط الكالسينيورين فغالبا ما يستخدم SRL بروتوكول سحب مثبط الكالسينيورين عند المرضى الذين تجاوزوا فترة ثلاثة أشهر بعد الزرع بدون حدوث رفض. إن فعل SRL المضاد للتكاثر يقترح وجود فائدة له في مجال أمراض القلب، حيث يمكن إدخال شبكات مغلفة بـ SRL ضمن الجملة الوعائية لتنشيط عود تضيق الأوعية الدموية من خلال إنقاص تكاثر الخلايا البطانية، يمتلك SRL إضافة لتأثيراته الكابتة للمناعة قدرة على تثبيط تكاثر الخلايا البطانية لتطعم وبالتالي منع حدوث مرض وعائي في الطعم.

1. آلية التأثير: يرتبط كل من Tac و SRL بالبروتين الرابط FK الهبولي نفسه، ولكن بدلا من تشكيل معقد مع الكالسينيورين يرتبط SRL مع الوجهة الخامسة بالبروتينات للراباميسين mTOR. يؤثر على الإشارة الثالثة، و الأخير هو إنزيم سيرين-ثريونين كيناز. ملاحظة: تعد بروتينات TOR ضرورية

للعديد من الوظائف الخلوية مثل تقدم الدورة الخلوية وترميم DNA كما تقوم بدور منظم في عملية الترجمة البروتينية، إن ارتباط SRL مع mtOR يحصر تقدم الدورة الخلوية للخلايا T المفعلة من المرحلة G1 إلى المرحلة S وبالتالي يتوقف تكاثر هذه الخلايا (الشكل 40-5). وبخلاف GsA فإن كلا من TAC و SRL لا يرجع تأثيرهما إلى خفض إنتاج IL-2 ولكن إلى تثبيط الاستجابات الخلوية لـ IL-2.

2. الجراثيم الدوائية: يتوافر الدواء فقط للاستخدام التجمعي، ومع أنه سريع الامتصاص إلا أن الوجبات عالية المحتوى من الدم تقلص امتصاصه. SRL له عمر نصفي طويل بالمقارنة مع GsA و TAC. ومن الضروري إعطاء جرعة تحميل عند بداية بدء العلاج. وكما هو الحال مع GsA و TAC فإن SRL يستلزم بواسطة النظير GYP3A4 وربما يتداخل مع نفس الأدوية التي يتداخل معها الدواء السابق. SRL يزيد أيضا التراكم الدوائي لـ GsA، ويجب مراقبة المستوى الدموي لكلا الدواءين من أجل تجنب التأثيرات السمية المؤذية لهما. يطرح الدواء الأصلي ومستقبلاته بشكل أساسي في البراز.

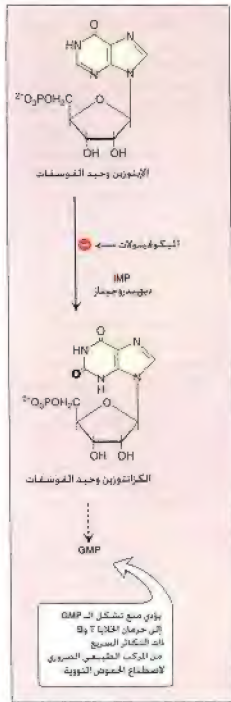
3. التأثيرات الضارة: تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة لـ SRL ارتفاع شعور الدم (كولستريول وثلاثي غليسريدول) التي قد تحتاج إلى علاج. إن المشاركة بين SRL و GsA أكثر سمية للكلى من GsA لوحده بسبب التداخل الدوائي بينهما، ولذلك تعلى في البدء جرعات منخفضة، ومع أن مشاركة TAC مع SRL تبدو أقل سمية للكلى فإن SRL لا يزال يزيد السمية الكلوية لـ TAC، ويجب مراقبة مستويات الدواين بإحكام، من التأثيرات غير المرغوبة الأخرى: صداع، غثيان، إسهال، ارتفاع ضغط، نقص الكريات البيضاء بالدم، نقص صفيحات الدم. لوحظ ضعف في شفاء الجروح عند استعمال SRL عند المرضى البدينين وعند السكريين، وقد يسبب ذلك مشكلة مباشرة بعد العملية الجراحية للزرع وعند المرضى الذين يتناولون الستيرويدات القشرية.

III. المضادات الاستقلابية الكابتة للمناعة

تستخدم هذه الأدوية عادة بالمشاركة مع الكورتيكوستيرويدات السكرية ومضادات الكالسيوم: GsA و TAC.

A. أيزاثيوبرين Azathioprine

الأيزاثيوبرين هو أول دواء يستعمل بشكل واسع في زرع الأعضاء، وهو نازلة دواء يتحول إلى 6-ميركاتيوبورين (6-MP)، أولاً، ومن ثم إلى نوكلتيوتيد الموافق (محض ثيوإينوزينيك Thioinosinic Acid). تعزى التأثيرات الكابتة للمناعة للأيزاثيوبرين إلى هذا المائل النكليوتيدي. ونظراً للتكاثر السريع للمساويات خلال الاستجابة المناعية وامتدادها على الاستطاع المتجدد (de novo) للبروتينات والضروري لانقسامها، فإنها الخلايا التي تتأثر بشكل رئيسي بالفعل السمي للأيزاثيوبرين. [ملاحظة: يملك الدواء تأثيراً خفيفاً في كبت الاستجابة المناعية المزمنة،] إن سميتها الرئيسية خارج الجهاز المناعي هي كبت نخي العظم، ويمكن أن تكون الاستجابة بنقص الكريات البيضاء الدموية أخذ عند استخدامه المتواظ مع مثبطات الانقسام القالب للأنتيجوتسمين أو الكوتريموكسازول عند مرضى زرع الكلية. يقوم الألبورينول، والذي يستعمل لعلاج القرص، بتثبيط استقلاب الأيزاثيوبرين، ولذلك يجب خفض جرعة الأيزاثيوبرين بمقدار 80-75 بالمئة. كما ذكرت حالات من الغثيان والإقياء. (انظر ص 460 التي تناقش آلية التأثير والمقاومة والعرائك الدوائية لـ 6-MP).



الشكل 6.40

آلية فعل المايكوفينولات.

B. مايكوفينولات موفيتيل (MMF)

حل المايكوفينولات موفيتيل محل الآيزاثيوبرين في معظم الأحيان بسبب أمانه وفاعليته في إطالة عمر الطعم المزروع، وقد استعمل بنجاح في عمليات زرع القلب والكلى والكبد. ويسبب كونه مركباً إستريراً فإنه يُحلمه بسرعة في السيل الهضمي إلى حمض المايكوفينوليك (MPA) الذي يعد مثبطاً قوياً وعكوساً وغير تناضحي لإنزيم Inosine Monophosphate Dehydrogenase مما يحصر تركيب الغوانوزين فوسفات من جديد. ولهذا فهو مثل 6-MP يمنع التكاثر السريع للخلايا T و B من مادة الأسامية (الحموض النووية؛ الشكل 40-7). (ملاحظة: تنقسم للمفاويات إلى السيل الاحتياطي لاصطناع اليورين وإنما تعتمد على تركيبه المشجود *de novo*). يمتص حمض المايكوفينوليك بسرعة وبشكل كامل تقريباً بعد تناوله عن طريق الفم، ويرتبط بشدة مع الألبومين البلازما (بنسبة تفوق 90%) وكذلك تفعل مستقبلاته المضاف لها حمض الغلوتاميك، ولكن لم تذكر تداخلات دوائية تاجمة عن إزاحته للمركبات المرتبطة بالألبومين. يطرَح النلوكورونيد بشكل رئيسي عبر الكلى. وتشمل التأثيرات الجانبية: إسهال، غثيان، إقياء، ألماً بطنيًا، نقص الكريات البيض في الدم، وفقر دم، الجرعات الأعلى من MMF (8/ع3 يوم). قد ترافقت مع خطورة أعلى لحدوث خُمج بـ CMV. [ملاحظة: إن MPA أقل أحياناً للظفرات والتسرطن من الآيزاثيوبرين.] قد ينقص امتصاص الدواء بإعطاء مضادات الحموضة الحاوية على الغثريوم أو الألوستيموم وكذلك الكوليستيرامين.

C. مايكوفينولات الصوديوم المخلط معويًا

ضمن الجهود لتقليل من التأثيرات الهضمية المرتبطة بـ MMF فقد تم تطوير مايكوفينولات الصوديوم المخلط معويًا (EC-MPS). الدواء الفعّال MPA محتوي ضمن مستحضر مديد التحرر معد للتحلل في درجة pH المعتدلة في الأمعاء الدقيقة. إن EC-MPS بمقدار 720 ملغ و MMF بمقدار 1000 ملغ يحتويان على كميات مكافئة من MPA. في دراسات المرحلة الثالثة، وجد أن المستحضر الجديد مكافئ لـ MMF في الوقاية من تسوّب الرفض اتحاد عند مرضى زرع الكلى. ولكن معدل حدوث التأثيرات الهضمية الضائرة كان مماثلاً لذلك الذي في MMF.

IV. الأجسام المضادة

يلعب استخدام الأجسام دوراً هاماً في إطالة فترة بقاء الطعم، ويتم تحضيرها إما بتنعيم الأرباب والأحصنة بالخلايا المفاوية البشرية (تركيب مزيج من الأجسام عديدة النسائل والموجهة ضد عدد من المستضدات المفاوية)، أو بتقنية التهجين (تركيب أجسام وحيدة النسيلة ضد مستضد محدد بذاته). (ملاحظة يتم تركيب المواد المهيّجة بإحداث رابط بين الخلايا المنتجة للأجسام الفأرية والخلايا الغيبية الحية *Immortal* الموجودة في البلازما؛ الشكل 40-7). يتم اصطفاء وتسهيل الخلايا المهيّجة ومن ثم تحدد نوعية النسائل تجاه الأجسام. يلي ذلك زرع النسائل ذات الفائدة من أجل تحضير كميات كبيرة مفيدة سريريًا من الأجسام المرغوبة. كما يمكن استخدام تقنية DNA المؤسب لاستبدال جزء من التسلسل المورث عند الفئران بمادة وراثية بشرية. وبالتالي إضافة الصفة البشرية على الأجسام المتشكلة مما يخفف من خواصها المستضدية. [قد اتفق على أن تتضمن أسماء الأجسام وحيدة النسيلة عبارة (muromo) إذا كان مصدرها الفئران (Murine - Mouse) وحرفي (ixi) أو (izi) إذا كانت محولة لتصبح شبيهة بالبشرية (Hu-mo) (الشكل 40-7). بينما تحدد اللاحقة (imal) (أجسام وحيدة النسيلة) صنف الدواء. ومع أن الأجسام عديدة النسائل رخيصة الثمن نسبياً فهي أيضاً متنوعة وقليلة النوعية وذلك بعكس الأجسام وحيدة النسيلة التي تتميز بكونها متجانسة ونوعية.



الشكل 7.40

الاصطلاحات المعتمدة لتسمية الأضداد

وجيدة النسيلة (ملاحظة: يسمى الـ

Murumab قبل أن ينفق على جعل الأحرف

الثلاث الأخيرة في أسمائها (mab)

A. الغلوبولينات المضادة للخلايا التيموسية

الخلايا التيموسية هي خلايا تتطور في التيموس وتعمل كطلائع للخلايا T. يتم تحضير الأضداد المضادة لها بمنشع الأرباب أو الأحصنة البالغة الكبيرة بخلايا منسوبة بشرية ولذلك فهي عديدة النماثل، وتستخدم بشكل رئيسي مع كائنات المناعة الأخرى لعلاج الطور فوق العاد من رفض الطعم، وقد تستعمل معالجة توب الرفض الشديدة أو الرفض الحاد المعقد على السيتيرويدات القشرية. إن مستحضرات الغلوبولين عديد النماثل المضاد للخلايا التيموسية والمستخرجة من الأرباب هي أكثر استعمالاً من المستحضرات المستخرجة من الأحصنة نظراً لفعاليتها الأكبر. ترتبط الأضداد بسطح الخلايا اللمفاوية T الجائنة في الدوران والتي تخضع بعدئذٍ لعدة تفاعلات مثل التخریب المتواسط بالمتعة والسمية المتواسطة بالخلايا والموت البرمجي (Apoptosis) والخلوي (Osenization). ومن ثم تدمر بعمق الخلايا المرتبطة بالأضداد في الكبد والطحال مما يسبب نقص اللعاقويات واضطراب استجابات الخلايا T. تعطى الأضداد عطيلاً أو بالتسريب الوريدي اليطبيعي ويعمد نصف عمرها من 3-9 أيام. وبما أن المناعة الخلطية (المتواسطة بالخلايا B) تبقى فعالة فيمكن أن تشكل الأضداد تجاه هذه المواد باعتبارها بروتينات خارجية عن الجسم. (ملاحظة: تخفف هذه المشاكل مع استخدام الأضداد المحولة بشرياً (Humanized). وتتضمن التأثيرات الجانبية الأخرى عرواءات وحصى وتنقص الكريات البيض وتنقص الصفيحات والأحماض بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) أو الفيروسات الأخرى والطفح الجلدي.

B. ميوروموناب (Muromonab-CD3 (OKT3

مركب ببتيدي وحيد النسيلة فاري المنشأ مصنع بتقنية التهجين وموجه تجاه المستضد الغليكوبروتييني CD3 بخلايا T البشرية، ويستعمل في علاج الرفض الحاد للكلية المزروعة وكذلك في تفاعلات الرفض الحاد للقلب أو الكبد المزروعة والمعدنة على السيتيرويدات وفي إنزلاف الخلايا T الموجودة في النقي العظمي للمعطي في عمليات زرع النقي.

1. آلية الفعل: يؤدي الارتباط بالبروتين CD3 إلى تعطيل وخليفة اللعاقويات T بسبب منع وصول المستضد إلى مقر التعرف Recognition Site على الخلية. كما تستنفذ الخلايا T الجائنة في الدوران وبالتالي تنقص مشاركتها في الاستجابة المناعية وبما أن الميوروموناب-CD3 يؤثر في موقع مستضدي واحد فقط فإن تثبيط المناعي يكون أقل من ذلك المشاهد عند استخدام الأضداد عديدة النماثل. تعود مقادير الخلايا T إلى طبيعتها بعد 48 ساعة من إيقاف المعالجة.

2. الحرائك الدوائية: يعطى هذا الضد وريدياً، ويؤدي ارتباطه الأولي بالمستضد إلى تفعيل عابر للخلية T ومن ثم تحرر الساييتوكين (عاصفة الساييتوكين Cytokine Storm) ولذلك فمن المعتاد أن تسبق المعالجة به بإعطاء الميثيل پردنيزولون وداي فينهدرامين وأسياتامينوفين لتخفيف متلازمة تحرر الساييتوكين.

3. التأثيرات الضائرة: قد تحدث تفاعلات شبيهة بالأنافلاكتويد Anaphylactoid، وقد تحدث متلازمة تحرر الساييتوكين بعد الجرعة الأولى، وتدرج الأعراض من خفيفة شبيهة بالإنفلونزا إلى مهددة للحياة وتفاعلات شبيهة بالصدمة ومن الشائع حدوث حمى شديدة وأحياناً أعراض عصبية مركزية مثل الصرع والاعتلال الدماغي والوذمة الدماغية والتهاب السحايا العقيم والصداع، وقد يزداد حدوث الأحماض (مثل الإصابية بـ CMV). إن الميوروموناب-CD3 مضاد استقلابي عند الذين لديهم قصة صرع أو قصور قلب غير معاوض والعوامل والمرضعات. ويسبب هذه التأثيرات الجانبية وزيادة تحمل الغلوبولين التيموسية ومعاكسات الإنترلوكن-2 فإن Muromonab-CD3 أصبح نادر الاستعمال اليوم.

C. مضادات مستقبل الأنترلوكين 2

لقد تم التغلب على قدرة الأضداد القأوية وجيدة التسيلة على توليد المضادات وقصر عمرها النصفي البلازمي وذلك من خلال استبدال معظم العمود الأمينية المتسلسلة بأخرى بشرية بوساطة الهندسة الوراثية. يمكن القول بأن Basilizumab دواء مختلف Chimere لأنه يتألف من بروتين فاري بنسبة 25% وبشري بنسبة 75%، بينما يعد Daclizumab بشرياً حيث أنه بروتين بشري بنسبة 90%. ويستخدم كلا المركبين للوقاية من الرفض الحاد للكلية المزروعة وهما يستخدمان مع CsA والستيرويدات القشرية. إلا أنهما لا يستخدمان لمعالجة الرفض الأخذ بالحدوث.

1. **آلية الفعل:** كلا المركبين مضاد للأضداد CD25 ويرتبط بالسلسلة α لمستقبل IL-2 على الخلايا T الفعلة، ولهذا فهما يؤثران في تكاثر هذه الخلايا. ويجب Basilizumab أقوى بمسعر مرات من Daclizumab كمحاصر لتكاثر الخلايا T المحرض بـ IL-2، إن حصر هذا المستقبل يوقف قدرة أي مستضد على تفعيل مجموعات الخلايا T.

2. **الحرائك الدوائية:** يعطى كلا المركبين ويزيداً، ويبلغ نصف العمر الحيوي لـ Daclizumab حوالي 20 يوماً وبعدة حصر المستقبل 120 يوماً، وتعطى عادة 5 جرعات منه أولها خلال 24 ساعة قبل الزرع والأربعة التالية خلال 14 يوماً بعده، أما Basilizumab فيبلغ نصف عمره الحيوي حوالي 7 أيام، وتعطى عادة جرعتان منه، أولها قبل ساعتين من عملية الزرع والأخرى بعدها بأربعة أيام.

3. **التأثيرات الضائرة:** إن كلا الدواءين جيد التحمل، وأهم تأثيراتهما السمية هي الهضمية. ولم تذكر حالات تشككت فيها أضداد مهمة سريريا تجاههما، كما لم تذكر تأثيرات مسرطنة لهما.

B. اليمتوزوماب Alemtuzumab

هو ضد وجيد التسيلة معدل بشرياً وموجه ضد CD52 وينامس فعله بأخذ ناقص كبير في الخلايا التالية من الدوران المحيطي، وقد يستمر هذا التأثير لمدة سنة. وقد تمت الموافقة على استعمال الدواء في معالجة ابيضاض الخلايا B اللمفاوية المزمن. وبالرغم من عدم الموافقة على استعماله في زرع الأعضاء إلا أنه يستعمل في الكثير من مراكز الزرع بالمشاركة مع SiL ومع جرعات منخفضة من مثبطات الكالسيوم كالسيكلورين في الأنظمة العلاجية الخالية من الستيرويدات القشرية. التأتج الأولية وأعادة مع معدل رفض منخفض في نظام علاجي خال من البريديزولون. تتضمن التأثيرات الجانبية متلازمة تحرر السيتوكين بالجعة الأولى، مما يتطلب إعطاء مسبق للأستيماثيونين والدلي فينهدرامين والستيرويدات القشرية. التأثيرات الضائرة تتضمن نقص الكريات البيض وقطر الدم، ونادراً نقص الكريات الشامل. النتائج الباكزة لم تبد زيادة في الإنتانات الانتهازية أو للمفومات مع استعمال اليمتوزوماب بالرغم من قدرته على تثبيط المناعة. يبدى الشكل 40-B ملخصاً للأدوية الرئيسية المتبطة للمناعة.

V. الستيرويدات القشرية الكظرية

لقد كانت الستيرويدات القشرية أول مركبات دوائية استخدمت ككابتات متاعية سواء في زرع الأعضاء أو الاضطرابات المناعية الذاتية المختلفة، وهي ما تزال حتى الآن الدعامة الأساسية في تخفيف نوب الرفض المتاعي. إن أكثر المركبات استخداماً في مجال زرع الأعضاء هو البريديزولون أو المثيل برنديزولون بينما يستخدم البريديزولون أو

التأثيرات الضارة	الفعل	الدواء
متلازمة فر السيتوكين نقص منبهات، نقص كريات شابل كثت مناع عميق	نقاء الخلايا T ⁺	Alentuzumab Antithymocyte globulins Muromonab-CD3
متلازمة فر السيتوكين	تخريب الخلايا T ⁺	
سمية كلوية - عصبية - كبدية	حصر الكالسيومينورين وتثبيط اصطناع الـ IL-2	Cyclosporine Tacrolimus (FK506)
سمية كلوية - عصبية - يمكن	حصر الكالسيومينورين وتثبيط اصطناع الـ IL-2	
اضطرابات خضمية	حصر مستقبل IL-2	Basiliximab Daclizumab
اضطرابات خضمية	حصر مستقبل IL-2	
فرية شحوم الدم - نقص الصفائح ايضا: صداع - غثيان	حصر التكاثر الخلوي الفرش بالسيتوكين	Sirrolimus
نقص الصفائح - فقر الدم - تشنؤ تنشيط النقي العظمي - سمية كبدية	تثبيط اصطناع البورين	Azathioprine Mycophenolate mofetil
اضطرابات خضمية - غثيان - إسهال ايضا: آلام - زيادة قابلية الإصابة بالأمراض	تثبيط استتاع البورين	

الشكل 8.40

أيا كان تأثير كينونات المناعة الشائعة، IL-2 + إنترلوكين 2 (Cytosolic nuclear factor of activated T cells = NFATc).

البردينزولون لأمراض المناعة الذاتية. [ملاحظة: تستخدم هذه الأدوية بالمشاركة مع الأدوية التي نوقشت سابقا في هذا الفصل في حالات الزرع.] تستخدم الستيرويدات إذا كانت حالات الرفض الحاد للطعوم الصلبة وكذلك في حالات الرفض المزمن Chronic Graft-Versus-Host Disease، كما أنها تقيد في عدد كبير من الأمراض المناعية الذاتية بما فيها التهاب المفاصل الروماتيزمي، التهاب الكبد، والذئب الحمامي الجهازية والتهاب المفاصل الصدغي الروماتيزمي والربو. أما الآلية الدقيقة التي تجعل الستيرويدات (السكرية) قادرة على كبت المناعة فما زالت غير واضحة حتى الآن، وأكثر الخلايا تأثراً هي الليمفاويات T. تستطيع الستيرويدات أن تنقص بسرعة أعداد جمهرات Populations الليمفاويات من خلال حلها Lysis أو تبديل توزيعها في الجسم Redistribution، ولدى دخولها إلى الخلايا ترتبط بمستقبلها ومن ثم يعبر المعتقد إلى النواة وينظم عملية ترجمة DNA. ومن بين المؤثرات المتأثرة تلك المعنية بالاستجابات الانتهازية. إن استخدام هذه الأدوية يرافقه بكثير من التأثيرات غير المرغوبة فهي مثلاً محرضة لحدوث الداء السكري ويمكنها رفع كولسترول الدم وإحداث السعال وترقق العظام وارتفاع الضغط عند الاستخدام المديد، ولهذا فالتجديد حثيثاً الآن وموجهة للإقلال من أو حتى الاستغناء نهائياً عن استخدام الستيرويدات في المحافظة على الطعوم.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

- 1.40. أُجرى رجل عمره 45 عاماً عملية زراعة كلية منذ 3 أشهر ووضِع على علاج بالميثيل پردنيزولون والسايكلوسبورين والمايكوفينولات موفيتيل. تمّ حدث لديه ارتفاع في قيم الكرياتينين كإشارة لعالة رفض محتملة. أي من الخطل العلاجي التالية يمكن إجراؤها؟
- زيادة جرعة الميثيل پردنيزولون.
 - تحال دموي.
 - المعالجة بالميزوريموناب، CD8.
 - المعالجة بالسايكلوسبورين.
 - المعالجة بالآيزاثيوبيرين.

الجواب الصحيح: C. يبدو أن هذا المريض مضعفان من رفض جدر الكلية المزروع، وأفضل ما يمكن إعداده في هذه الحالة هو مركب ضد الميزوريموناب بحقق ذلك. أما زيادة جرعة الميثيل پردنيزولون فيمكن أن تؤثر لكنها تعرض المريض للآثار الجانبية. بينما يستعمل السايكلوسبورين والسايكلوسبورين وقائياً لمنع تفاعلات الرفض الكلوي أي أنهما أقل فعالية في حال حدثت صدمة الرفض. وخلافاً على ذلك فإن المشاركة بين السايكلوسبورين والسايكلوسبورين تزيد من السمية الكلوية عما إذا استخدمت السايكلوسبورين لوحده. إما الآيزاثيوبيرين فليس له فائدة تزيد عن المايكوفينولات.

- 2.40. فتاة بعمر 29 سنة وتعاين من الصرع الكبير المعالج بالفينيتوين ومرشحة لإجراء زرع كلية. أي من الأدوية التالية يمكنه تحريض الصرع عند هذه المريضة؟

الجواب الصحيح: D. تعدّ الاضطرابات العصبية المركزية كالصداع والرجفان tremor والصرع من التأثيرات الجانبية الشائعة لثانكواليموس يستعمل كل من السايكلوسبورين والتاكروليموس والسايكلوسبورين بجملة الأكسيمان P450 المجموعة CYP3A4 وما أن الفينيتوين يستطيع خفض هذه الإرتزاعات فتعني مراقبة التسميات الناجمة لتلك الأدوية جيداً عند مثل هؤلاء المرضى. أما المايكوفينولات فمؤقتل فعاليتها الجانبية فتتبع بشكل أساسي

- Mycophenolate mofetil.
- Sirostim.
- Cyclosporine.
- Tacrolimus.

- 3.40. أي من الأدوية التالية المستخدمة لمنع رفض الطعم يمكنه إحداث ارتفاع في شعوم الدم؟

الجواب الصحيح: E. قد يحدث للمرضى المعالجين بالسايكلوسبورين ارتفاع في كوليسترول وجليسريدات الدم الثلاثية والتي يمكن معالجها بالمعالجة بالتستاتينات بينما لا يملك أي من الأدوية الأخرى هذا التأثير.

- Azathioprine.
- Basiliximab.
- Tacrolimus.
- Mycophenolate mofetil.
- Sirostim.

- 4.40. أي من الأدوية التالية يختص بتثبيط الكالسينيورين في المضاعفات T المضلّة؟

الجواب الصحيح: B. يرتبط التاكروليموس بـ FKBP-12 والذي يثبط بدوره الكالسينيورين ويؤثر في سلال التفاعلات المسبولة عن اصطلاح الإنتروكين 2 (IL-2) والتي تؤدي إلى تكاثر الخلايا T. ومع أن المايكوفينولات تؤثر في تكاثر الخلايا T إلا أنه يفعل ذلك من خلال ارتباطه مع الموقع CD25 على مستقبل IL-2 (أما البرمديزون فلا يؤثر فقط على تكاثر الخلايا T بل على IL أيضاً ولهذا فهو غير خاص بوحدة منها. بينما يرتبط السايكلوسبورين بـ FKBP-12 لكنه لا يثبط الكالسينيورين. وأخيراً فإن المايكوفينولات مؤقتة تمارن دوره الكابت للمناعة من خلال تثبيط إنزيم إيبوزين مونوكسيغناز (دهيدروجيناز وبيكسالي) فهو يحصر اختلافاً بين الغوانوزين الذي يعيق بدوره مكوناً أساسياً في الجيوش النووية

- Daclizumab.
- Tacrolimus.
- Prednisone.
- Sirostim.
- Mycophenolate mofetil.

41

الأدوية المضادة للالتهاب

١. نظرة عامة



الشكل 1.41

ملخص للأدوية المضادة للالتهاب.
COX = سايكلوكسيجيناز، القمعة في الصفحة التالية.

الالتهاب هو استجابة طبيعية تحمي الأنسجة من الأذيات الحديثة بالرضوض الفيزيائية والمواد الكيميائية الضارة والعوامل الميكروبية. يمثل الالتهاب دور الجسم الهادف إلى تعطيل أو تخريب العوامل الغازية وإزالة المواد المهيجة مما يتيح الفرصة لترميم أنسجته. عادة ما تتوقف العملية الالتهابية عند حدوث الشفاء التام. ولكن التحريض غير الملائم لجهاز المناعة قد يؤدي إلى التهاب كما في التهاب المفاصل الرثياني. في الحالة الطبيعية يمكن لجهاز المناعة أن يميز بين الذات والغير، أما في التهاب المفاصل الرثياني، فإن كريات الدم البيضاء تغير الغشاء الزليل (النسيج الذي يغذي الغضروف والعظم) جسماً غريباً ويبدأ هجومه انتهابياً. يؤدي تفعيل الكريات البيضاء إلى تفعيل اللبغويات النائية (الجزء المتواسط بالخللا من جهاز المناعة)، والتي تقوم بتجميع وتفعيل الوحيدات والليانعات، والتي بدورها تفرز في الحوص الزليل السايكوكينات المحرصة على الالتهاب بما فيها العامل المنخر للأورام ألفا (TNF- α) والإنترلوكن 1 (IL-1). تؤدي هذه السايكوكينات إلى 1) زيادة الارتشاح الخلوي في البطانة بسبب تحرير الهيستامين والكينينات والبروستاغلاندينات الموسعة للأوعية؛ 2) وزيادة إنتاج البروتين الارتكاسي C من قبل الخلايا الكبدية (وهو واسم التهابي)؛ 3) زيادة إنتاج وتحرير الإنزيمات الحالة للبروتين (إنزيمات الكولاجيناز والميتالوبروتيناز) من قبل الخلايا الغضروفية (المسؤولة عن المحافظة على الغضروف) مؤدية إلى تحلل الغضروف وتضيق المسافة المفصالية؛ 4) زيادة نشاط كاسرات العظم (التي تحطم تحلل العظم) مؤدية إلى تآكلات بؤرية في العظم وتقص تعمدن العظم حول المفاصل؛ 5) ظاهرات مرضية جهازية تشمل القلب والرتتين والكبد. وبالإضافة إلى تفعيل اللبغويات النائية، تشارك اللبغويات النائية في الالتهاب وتنتج العامل الرثياني (واسم التهابي) وأضداد ذاتية أخرى بهدف استمرار الالتهاب. تؤدي هذه الآليات الدفاعية إلى أذية نسجية متتبقية تمثل في أذيات وتآكلات المفاصل في المفصل وعجز وظيفي وآلم وانخفاض نوعية الحياة. تتضمن أدوية التهاب المفاصل الرثياني مضادات الالتهاب أو كابتات للمناعة لتعديل العملية الالتهابية وانقاص شدتها بهدف إنقاص الالتهاب والآلم وإيقاف أو الإبطاء من تطور المرض. تتضمن الأدوية التي سنتهم مناقشتها مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) وسيليكوكسيب (مثبط لإنزيم سايكلوكسيجيناز-2) والأسيتامينوفين والأدوية المعدلة لسير المرض. كما سيتم مراجعة أدوية القمري (الشكل 41-1).

II. البروستاغلاندينات

تعمل جميع مضادات الالتهاب الالاستيرويدية (NSAIDs) من خلال تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات، ولهذا فإن فهم عمل هذه الأدوية يتطلب معرفة تأثيرات وكيفية اصطناع البروستاغلاندينات في الجسم - وهي مشتقات للحموض الدسمة غير المشبعة ذات البنية الحلقية والساوية على (20) ذرة كربون. [ملاحظة: تسمى هذه المركبات أحياناً بـ (Eicosanoids) حيث تدل Eicosa على 20 ذرة كربون.]

A. دور البروستاغلاندينات كوسائط موضعية (local mediators)

يتم إنتاج البروستاغلاندينات والمركبات المتعلقة بها بكميات صغيرة في جميع الأنسجة عملياً، وهي عموماً تؤثر موضعياً في الأنسجة - أي حيث أنتجت، وتستقلب بسرعة إلى منتجات غير فعالة في مقرات تأثيرها. ولهذا فإنها لا تتواجد بتركيز هامة في الدوران، يعد كل من الثرومبوكسان واللوكتريينات و HPETES (Hydroperoxyeicosatetraenoic) و HETES (Hydroxyeicosatetraenoic) مركبات شحمية تصطنع من الطليعة نفسها للبروستاغلاندينات وتستخدم كسبل حيوية مختلفة.

B. اصطناع البروستاغلاندينات

يعد الحمض الدسم الأراكيدونيك ذي العشرين ذرة كربون الطليعة الرئيسية للبروستاغلاندينات والمركبات المتعلقة. يعد أيضاً مكوناً للفوسفوليبيدات ضمن غشاء الخلية ورئسياً في الفوسفاتيديل إيثوزيتول والشحمية المقدة الأخرى. يتحرر حمض الأراكيدونيك من الفوسفوليبيدات النسيجية بواسطة الفوسفوليبياز A₂ وإنزيمات Acyl hydrolase الأخرى عبر سلسلة من التفاعلات المنظمة بالهرمونات ومنبهات أخرى، وهناك سبيلان رئيسيان لاصطناع البروستاغلاندينات من حمض الأراكيدونيك.

1. سبيل السايكلوكسجيناز: تصطنع جميع البروستاغلاندينات ذات البنية الحلقية (البروستاغلاندينات والثرومبوكسانات والبروستاسايكليكات) ضمن سبيل السايكلوكسجيناز. ويوجد نموذجان متشابهان للسايكلوكسجيناز: السايكلوكسجيناز 1 (COX-1)، المسؤول عن اصطناع البروستانويدات، بينما يحدث السايكلوكسجيناز 2 (COX-2) زيادة إنتاج البروستانويدات والتي تحصل في حالات الالتهاب والمرض. توصف COX-1 بأنها إنزيمات (إنزيم حماية) تنظم العمليات الخلقية العادية كحماية الخلايا المعدة والاستتباب الدموي Homeostasis وترأص الصفائح والوظيفة الكلوية. بينما تعدّ COX-2 مكوناً أساسياً في بعض الأنسجة كالدماع والكلى والعظام، وتزداد مقاديرها في الأماكن الأخرى في الحالات الالتهابية. يملك الإنزيمان تسلسلاً في الحموض الأمينية متشابهاً بنسبة 80%، إلا أن مواقع ارتباط الركائز ومواقع التحفيز مختلفة جداً بينهما. فمثلاً يملك COX-2 قناة ريكيزة مرنة وكبيرة مقارنة مع COX-1 كما أنه يملك مقراً واسعاً يمكن للمثبطات أن ترتبط به (الشكل 41-2). [ملاحظة: إن الاختلافات البنيوية بين COX-1 و COX-2 أتاحت المجال لظهور مثبطات COX-2 الاصطناعية]. وهناك ميزة أخرى لـ COX-2 هي أن وجودها في الأنسجة يتطابق بالستيرويدات القشرية السكرية (الشكل 41-3) والتي قد يظهر في سياق تأثيرها الهام كمضادات للالتهاب.

الأدوية المضادة للالتهاب

أدوية التهاب المفاصل

- Abatacept
- Adalimumab
- Anakinra
- Chloroquine
- Etanercept
- Gold salts
- Infliximab
- Leflunomide
- Methotrexate
- D-Penicillamine
- Rituximab

أدوية القرص

- Allopurinol
- Colchicine
- Probenecid
- Sulfapyrazone

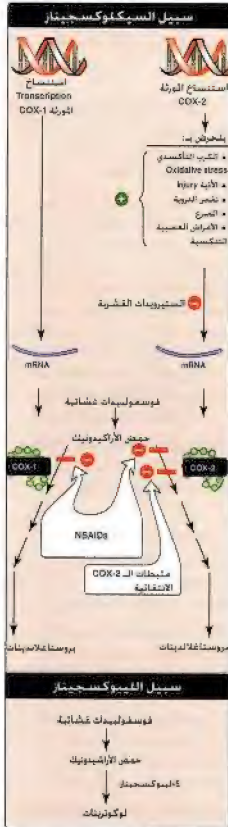
الشكل 41-1 (تتمه)

ملخص للآلية المضادة للالتهاب.



الشكل 2.41

الاختلافات البنيوية في المواقع الفعالة للسايكلوكسجيناز COX-1 و COX-2



الشكل 3.41

اصطلاح البروستاغلاندينات والليكوتريينات.

2. سبيل الليكوكسجيناز: يمكن أن تتبادل عدة إنزيمات ليكوكسجيناز عملها على حمض الأراكيدونيك لتعطي HPETE-5, HPETE-15, HPETE-12 والتي تعد مشتقات بيروكسيدية غير ثابتة تحول بدورها إلى المشتقات الهيدروكسيدية الموافقة HET-4, HET-8 أو إلى ليكوتريينات أو ليكوكسينات وذلك بحسب النسيج (الشكل 3-41). ويحدد الأدوية المضادة للليكوتريينات مثل زيليتون Zileuton والزايفرلوكاست و Montelukast في علاج الربو التحسسي المعتدل إلى الشديد (ص 324).

G. آلية عمل البروستاغلاندينات

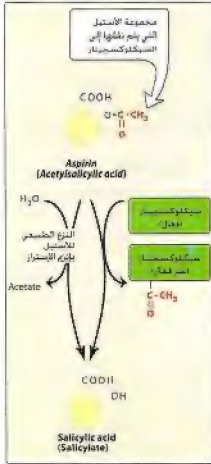
تتم العديد من تأثيرات البروستاغلاندينات من خلال ارتباطها بمجموعة متميزة متنوعة من المستقبلات الغشائية الخلوية والتي تعمل بوساطة البروتينات G وهذه بدورها تشعل أو تثبط الأدينيل سيكلاز أو تبه الفوسفوليبياز G. ويؤدي هذا إلى تحريض تشكل داي أسيل غليسرويل والأينوزيتول 1, 4, 5 - ثلاثي الفوسفات (IP3). يتواسط كل من البروستاغلاندين PGF_2 و $IPGF$ والليكوتريينات، والنورموبوكسان A2 (TXA₂) تفاعلات معينة من خلال تفعيل استقلاب ألفوسفاتيديل أبنوزيتول زيادة في الكالسسيوم داخل الخلوي.

D. دورها في الجسم

تعمل البروستاغلاندينات ومستقبلاتها داخلية المنشأ كمرَكبات إشارة موضعية تعزل من استجابة نطق معين من الخلايا، وتختلف تأثيراتها كثيراً بحسب الأنسجة المختلفة فمثلاً يؤدي تحرر النورموبوكسان A2 من الصفيحات إلى تحريض دخول عدد جديد منها في عملية التراص الصفيفي (وهي المرحلة الأولى في تشكل الخثرة). بينما تحدث مستوياته المرتفعة في أنسجة أخرى استجابة مختلفة، فهي العضلة المساء يؤدي إلى تقلص فيها. كما تصنف البروستاغلاندينات من بين الوسائط الكيميائية التي تتحرر في سياق العمليات الالتهابية والتحسسية.

III. الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيريودية

تضم الـ NSAIDs مجموعة من المركبات المختلفة كيميائياً والمختلفة من حيث مساهمتها الخافضة للحرارة والمسكنة للألم والمضادة للالتهاب، وتعمل بشكل أساسي من خلال تثبيطها للإنزيم السايكلوكسجيناز الذي يحفز المرحلة الأولى من الاصطناع الحيوي للبروستانويدات، ويؤدي هذا إلى تناقص اصطناع البروستاغلاندين مع ما يجمعه ذلك من تأثيرات مرغوبة وغير مرغوبة. لقد أدى كشف المشاكل الخفية الوعائية الخطيرة المتعلقة بمثبطات COX-2 الانتقائية إلى سحب الروفليكوكسيب، والفاليديكوكسيب من الأسواق (أما السيليكوكسيب، فما يزال يستعمل عند مرضى التهاب المفاصل الريحاني). كما أن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية قد اشترطت تحديث تسمية الـ NSAIDs التقليدية والسيليكوكسيب لتضمن ما يلي: (1) تحذيراً من الأخطار المحتملة لحدوث الحوادث القلبية الوعائية الخطيرة، واحتشاء العضلة القلبية، والسكتة الدماغية التي قد تكون مهمة؛ إضافة إلى تحذير من أن الخطر قد يزيد مع زيادة مدة الاستعمال وأن الحماضين بالأمراض القلبية الوعائية أو الذين لديهم عوامل خطورة هم معرضون أكثر للخطر؛ (2) تحذيراً بأن الاستعمال معنوع في حالات الألم حول الجراحة في عمليات مجازة الشريان الإكليلي؛ (3) وملاحظة بأن هناك زيادة في حدوث الاضطرابات الوظيفية الضائرة بما فيها النزف والتقرح وانتفاخ المعدة أو الأمعاء والذي قد يكون سميماً. هذه الحوادث قد تحدث في أي وقت من المعالجة وبدون أعراض سابقة. المسنون معرضون



الشكل 4.41

استقلاب الأسبرين وأستيل

السايكلو أوكسيجيناز بواسطة الأسبرين.

لخطورة أكبر تحديق الاضطرابات الهضمية. لقد ثبتت فائدة الأسبرين عند في الوقاية الأولية والثانوية للحوادث الوعائية القلبية وهو أكثر استعمالاً لهذا الغرض من استعماله كمسكن للألم.

A. الأسبرين والساليسيلات الأخرى

يعتبر الأسبرين الدواء النموذجي لـ NSAIDs التقليدية وقد وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية رسمياً في عام 1939، وهو أكثرها استعمالاً، كما أنه الدواء الذي تقارن به جميع مضادات الالتهاب الأخرى.

1. **آلية الفعل:** الأسبرين حمض عضوي ضعيف يتميز عن باقي الـ NSAIDs بكونه يؤسبيل السايكلو أوكسيجيناز بشكل غير عكوس وبالتالي يزيل فعاليته (الشكل 4-41). بينما تعد الـ NSAIDs الأخرى جميعاً -بما فيها الساليسيلات- مثبطات عكوسة للسايكلو أوكسيجيناز. يتم نزع الأستيل بسرعة من الأسبرين بأنظليم الاستريز معطياً الساليسيلات التي تملك تأثيرات مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة. يعود التأثيران المضاد للالتهاب والخافض للحرارة للساليسيلات بشكل أساسي إلى حصرها لاصطناع البروستاغلاندين في مراكز التنظيم الحراري في الوطاء وأماكن التأثير المحيطية، وهي فوق ذلك ومن خلال إنقاص اصطناع البروستاغلاندينات تستطيع أن تمنع تحسس المستقبلات الآلية للمنبهات الآلية والكيميائية، ويعتقد أن الأسبرين يثبط أيضاً التنبهات الآلية في المواضع تحت القشرية (وهي المهاد والوطاء).

2. **الأفعال:** تملك NSAIDs بما فيها الأسبرين ثلاثة تأثيرات علاجية رئيسية: إنقاص الالتهاب (مضاد للالتهاب)، والألم (مسكنة) والحمى (خافضة للحرارة؛ الشكل 41-5). وكما سيذكر لاحقاً فإن جميع NSAIDs متساو تقريباً في كل من هذه التأثيرات.

a. **التأثيرات المضادة للالتهاب:** بما أن الأسبرين يثبط نشاط السايكلو أوكسيجيناز فهو ينقص تشكل البروستاغلاندينات وبالتالي يبدل تظاهرات الالتهاب التي تعمل البروستاغلاندينات فيها كوسائط. يثبط الأسبرين الالتهاب في المفاصل، ولكنه لا يوقف تطور الحالة المرضية ولا يؤدي إلى هدأتها.

b. **التأثير المسكن للألم:** يعتقد بأن PGE₂ يزيد حساسية النهايات العصبية لتأثير البراديكينين والهيستامين والوسائط الكيميائية الأخرى التي تتحرر موضعياً في العدنية الالتهابية. لذا ومن خلال إنقاص اصطناع PGE₂ يمارس الأسبرين و NSAIDs الأخرى دورها المثبط لحس الألم. تستخدم الساليسيلات بشكل أساسي لتخفيف الألم الخفيف إلى المتوسط والتأثير عن الاضطرابات العضلية الهيكلية أكثر من ذلك الناشئ عن البنى الحشوية. كما أن المشاركة بين المجموعتين فعالة في علاج الألم الناتج عن الخراجات. إن ديفلونيال أقوى ثلاث إلى أربع مرات من الأسبرين كمسكن ومضاد التهاب ولكنه لا يملك تأثيراً خافضاً للحرارة.

c. **التأثير الخافض للحرارة:** تحدث الحمى عندما ترتفع درجة الحرارة إلى نقطة محددة في المركز الوطاني الأمامي المنظم للحرارة. ويمكن أن ينتج ذلك عن اصطناع PGE₂ الذي يثبته بدوره عندما تتحرر إحدى العوامل داخلية المنشأ المحدثة للحمى من الكريات البيضاء (مثل الساييتوكين) كاستجابة للإثارة أو فرط التحسس أو الخباثة أو الالتهاب. تقوم الساليسيلات بخفض حرارة الجسم عند المصابين بالحمى عبر منع اصطناع وتحرر PGE₂. يعيد الأسبرين



الشكل 5.41

تأثيرات NSAIDs والأسيتامينوفين.

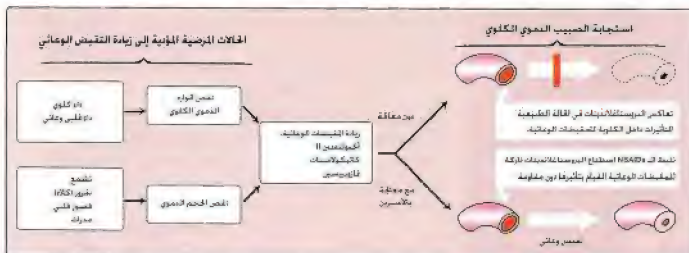
"ترموستات الجسم" إلى وضعيته الطبيعية ويعيد درجة حرارة الجسم إلى طبيعتها بسرعة وذلك بزيادة تبدد الحرارة بخلل توسيع الأوعية المحيطية والتعرق. أما حرارة الجسم الطبيعية فلا يؤثر عليها الأسبرين، الديفلونيزال لا ينقص الحمى لأنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي.

6. **الأطفال التنفسية:** يزيد الأسبرين بالجرعات العلاجية التهوية السنجية. [ملاحظة: الساليسيلات تثقل اقتران الفسفرة التأكسدية مما يؤدي إلى ارتفاع مقادير CO_2 وازدياد معدل التنفس.] بينما تؤثر الجرعات العالية مباشرة على مركز التنفس البصلي مؤدية إلى فرط التهوية والشلل التنفسي والذي عادة ما تعاوضه الكلية بشكل كاف. أما الجرعات السمية فتسبب شلل التنفس المركزي والحمض التنفسي بسبب الإنتاج المستمر لـ CO_2 .

e. **التأثيرات الهضمية:** يثبط البروستاغلاندين (PGI_2) في الحالة الطبيعية الإفراز الحمضي للمعدة، بينما يثبط كل من PGI_2 و $PGF_{2\alpha}$ اصطناع المواد المخاطية العامة لكل من المعدة والمعي الدقيق، فيوجد الأسبرين يتوقف تشكل تلك المواد مما يؤدي إلى زيادة الإفراز الحمضي المعدي ونقص الحماية المخاطية، وقد يسبب ذلك ضائقة شرسوفية وتقرحاً و/أو نزفاً. يمكن أن يفقد المريض حوالي 3-6 مل من الدم عبر الهراز يومياً باستخدام جرعات 1-4.5 غ من الأسبرين، وإن الأشكال الصيدلانية الدائرة *Buffered* والمغلقة معبياً *Enteric-Coated* ذات فائدة قليلة في التعامل مع هذه المشكلة. أما الأدوية التي تستعمل للوقاية من القرحة المعوية والعفجية فتتضمن مشتق PGE_1 الميزوبروستول، ومثبطات مضخة البروتون (كلايزومبرازول والانسوزيرازول والأميسبرازول والبانتيوبرازول والرابيرازول) التي يمكن أن تستعمل لمعالجة القرحة التي تسببها NSAIDs وخاصة عندما يحتاج المريض تناول NSAIDs باستمرار. مضادات الهستامين H_2 (سيميدين وفاموتيد ونيتراتيد ورائيتيد) تخفف عسر الهضم الناجم عن NSAIDs، ولكنها قد تفتح شكوى هضمية خطيرة، وقد لا تكون بمثل فعالية مثبطات مضخة البروتون لشفا القرحة والوقاية من تشكلها.

f. **التأثيرات على الصفائح:** يعزز الترومبوكتان A_2 السراس الصفحي، أما PGI_2 فينتقصه. إن إعطاء جرعة منخفضة من الأسبرين (80-161 ملغ يومياً) يؤدي إلى تثبيط غير عكوس في إنتاج الترومبوكتان الصفحي من خلال أسئلة السايكلوأكسجيناز، وبما أن الصفائح لا تحتوي نوى فهي لا تستطيع اصطناع إنزيم جديد، ويسمّر نقص الترومبوكتان فيها طيلة فترة حياتها (البالغة 3-7 أيام). إن نقص TXA_2 ينقص تراص الصفائح (وهو المرحلة الأولى في تشكل الفثرة)، وبالتالي يعطي تأثيراً مضاداً للتخثر وتطاولاً في زمن النزف. وأخيراً، فإن الأسبرين يثبط أيضاً السايكلوأكسجيناز في الخلايا البطانية مؤدية إلى تثبيط تشكيل PGI_2 ولكن الخلايا البطانية تملك نوى قادرة على إعادة تصنيع سايكلوأكسجيناز جديد. (PGI_2 يملك فعلاً مضاداً للصفائح.)

g. **التأثير على الكلية:** تمنع مثبطات السايكلوأكسجيناز تركيب PGE_2 و PGI_2 التي تحافظ على الصبيب الدموي الكلوي وخصوصاً بوجود المقيضات الوعائية العالقة في الدم (الشكل 41-6). يمكن أن يؤدي تناقص تركيب البروستاغلاندينات إلى احتباس الصوديوم والماء وربما يسبب ارتفاع البوتاسيوم وحدوث الوذمات عند بعض المرضى. وقد يحدث أيضاً التهاب كلية خلالي *Interstitial Nephritis* يأتي من أدوية NSAIDs معاداً الأسبرين.



6.41. الشكايا

القائمرات الكلوية الناقصة عن تشييط الأسميرين لأصطناع البروستاتلاندينات

3. الاستعمالات العلاجية

ومشتقاتها في علاج النقرس والحصى الرئوية والتهاب المفاصل التنكسي التهاب المفاصل الرثياني. كما أن الصداغ والآلام المفاصل والآلام العصبية هي من الحالات الشائعة التي تتطلب تسكين الألم.

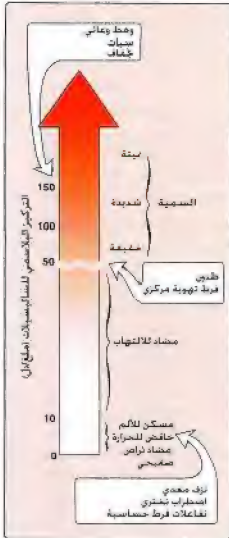
b. الاستخدامات الوضعية: تستخدم الساليسيلات موضعياً في معالجة الثقل (مسمار القدم (Corn) والشمس (Calluses) والتآليل. وتستخدم الساليسيلات الميثيل (Methyl Salicylate) خارجياً كمرهم جلدية مضادة للتخثر (Wintergreen).

c. الاستخدمات القلبية الوعائية، يستعمل الأسبرين لتثبيط التراص الصفويحي. وتستخدم الجرعات المنخفضة منه بشكل وقائي (1)؛ إنقاص الثوب الإنقارية العابرة المتكررة (TIA) والسكتة؛ (2) إنقاص اختطار الوفيات عند المصابين باحتشاء عضلة قلبية حاد؛ (3) إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد غير المميت و/أو الوفاة عند الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية سابق أو خناق صدري غير مستقر؛ (4) إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية والموت المفاجئ عند المصابين بخناق بعضي مستقر؛ (5) إنقاص الخطورة القلبية الوعائية عند المرضى الخاضعين لصدري إجراءات إعادة التوعية.

4. الحرائك الدوائية

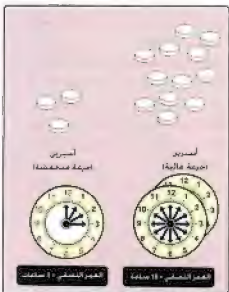
في الإصطاء والتوزيع، بعد الامتصاص القوي، تمتص الساليسيلات غير المتشحزة من المعدة والأمعاء الدقيقة بشكل مفضل (يزداد انحلال المضغوظات في pH الأعلى لأمعاء). أما الامتصاص المستقيمي للساليسيلات فهو بطيء ولا يعول عليه ولكنه طريق مفيد عند الأطفال الذين يعانون من إقياءات. يجب تجنب إعطاء الساليسيلات عند الأطفال والمراهقين (أسفر من 16 سنة) المصابين بالحمى أو الأنفلونزا؛ وذلك لتجنب حدوث متلازمة Reye. تعبر الساليسيلات (عدا الديفلونزال Diflunisal) خلال الحاجز الدموي الدماغي والمخية وتتمتص من الجلد السليم (وخاصة فيثيل سالييسيلات).

b. الجرعة: تبدي الساليسيلات تأثيراً مسكناً للألم بالجرعات المنخفضة؛ أما التأثير المضاد للالتهاب فلا يظهر إلا بالجرعات العالية (الشكل 41-7). فمثلاً إن إعطاء



الشكل 7.41

تأثيرات الساليسيلات العتصدة على الجرعة



الشكل 8.41

تأثير الجرعة على العصر النصفى للأسبرين

مضبوطتين من الأسبرين بـ 325 ملغ ولأربع مرات يومياً ينقص الألم، بينما يؤدي إعطاء 12-20 مضبوطة يومياً إلى ظهور التأثير المضاد للالتهاب إضافة إلى تسكين الألم. إن جرعة الوقاية طويلة الأمد من احتشاء العضلة القلبية هي 81-162 ملغ/يوم؛ أما في التهاب المفاصل الرثياني أو التنكسي فالجرعة البديئة 3 غ/يوم؛ وفي الوقاية من السكتة تعطى جرعة 325-60 ملغ/يوم؛ ويعطى المريض الذي يصاب باحتشاء عضلة قلبية حاد جرعة 162-325 ملغ من الأسبرين غير المغلف معمواً مضفاً وبتلغها فوراً.

c. المصير Fate: يحلله الأسبرين بالجرعات المنخفضة العادية (650 ملغ/يوم) إلى سالييلات وحمض الخل (Acetic Acid) يانزيم الإستراز الموجود في النسج والدم (الشكل 41-4)، وتتحوّل السالييلات في الكبد إلى مركبات مقترنة Conjugates ومنظمة بالماء، وتتصرف بتسريع عبر الكلى وفق حرائك الرتبة الأولى first-order kinetics يكون نصف عمرها المصلي في هذه الحالة 3.5 ساعة. أما إذا أعطيت جرعات أكبر كمضادات الالتهاب (4 غ يومياً) بحيث يُشبع طريق الاستقلاب الكبدي فتشاهد هنا حرائك الرتبة صفر zero-order kinetics ويزداد نصف العمر لـ 15 ساعة أو أكثر (الشكل 41-8). يتطلب إشباع الإنزيمات الكبدية علاجاً لعدة أيام وحتى أسبوع، وبما أن السالييلات هي حمض عضوي فهي تفرز في البول، وقد تؤثر على طرح حمض البول، وخاصة بجرعاتها المنخفضة التي تنقص إفراز حمض البول، بينما يزداد إفرازه بالجرعات العالية. يجب مراقبة كل من الوظيفة الكبدية والكلى بشكل دوري عند الذين يخضعون لمعالجة طويلة الأمد بجرعات عالية من الأسبرين، كما يجب تجنب الأسبرين عند المرضى الذين تتخض لديهم نصية الكرياتينين إلى ما دون 10 مل/د.

5. التأثيرات الضائرة

a. التأثيرات الهضمية: إن التأثيرات الهضمية الأكثر شيوعاً للسالييلات هي الضائفة الشرسوفية والتقيان والقيء. كما تشاهد النزوف الهضمية المجهرية تقريباً عند جميع المعالجين بهذه الأدوية. [ملاحظة: بما أن الأسبرين مركب حمضي فهو غير مشحون في الباءء المعدي، وبالتالي فهو يعبر بسرعة إلى الخلايا المخاطية حيث ينتشر (يكسب شحنة سلبية) ويحتبس فيها ويصبح قادراً على إحداث أذية مباشرة وشديدة في الخلايا، ولهذا السبب ينبغي أخذه مع الطعام ومع كميات كبيرة من السوائل لمنع حدوث عسر الهضم. كما يمكن أخذه مع ميزوبروستول أو أحد مثبطات مضخة البروتون.]

b. التأثيرات الدموية: تؤدي الأسلة اللاعكوسة لاسايكوكسجيناز الصفحي إلى إنخفاض مستوى TXA₂ فيها وبالتالي تثبيط التراص الصفحي وتطاول زمن النزف، ولهذا السبب يجب عدم أخذ الأسبرين لمدة أسبوع على الأقل قبل الجراحة. كما قد يتطلب إعطاء السالييلات خفض جرعة المميعات، ومن الضروري مراقبة المريض بعناية وتقديم المشورة له.

c. جهاز التنفس: تؤدي السالييلات بجرعاتها السمية إلى تثبيك التنفس وحدوث حماس تنفسي مع حماس استقلابي غير معاوضين.

d. العمليات الاستقلابية: الجرعات الكبيرة من السالييلات تترك اقتران الفسفرة التأكسدية وبالتالي فإن الطاقة التي تستخدم عادة في اصطناع ATP تنبذ على شكل حرارة، وهذا يفسر حدوث فرط حرارة الجسم الناتج عن السالييلات عندما تؤخذ بجرعات سمية.

B. مشتقات حمض البروبيوني

الإيبوبروفين ibuprofen هو أول دواء في هذه المجموعة استخدم في الولايات المتحدة، ثم طُرحت الأدوية الأخرى بما فيها النابروكسين والفينوبروفين والكتينوروفين والفلوربيروفين والأوكسaproزين. وجميع هذه المركبات تمتلك صفات مضادة للالتهاب ومسكنة للألم، وخافضة للحرارة، كما أنها قد تؤثر على وظيفة الصفائح وتثبط زمن النزف. ولها فائدة عامة في العلاج المديد للتهاب المفاصل الالتهابي والتهاب العظم والمفصل Osteoarthritis (التهاب المفاصل التنكسي) وذلك نظرا لتأثيراتها المضطربة الأقل شدة من الأسبرين، إنها مثبطات عكوسة للسايكلوكسجيناز، ولهذا فهي كالأسبرين تثبط اصطناع البروستاغلاندينات وليس اللوكوترينات، وجميعها جيدة الامتصاص عندما تعطى فمويًا وترتبط بشكل كامل تقريبا مع ألبومين المصل، [ملاحظة: يملك الأوكسaproزين أطول عمر نصفي بينها إذ يعطى مرة واحدة يوميا]. تخضع هذه الأدوية لاستقلاب كبدي وتطرح عبر الكلية. والتأثيرات المضطربة هي الأكثر شيوعا، وتتراوح بين عسر الهضم dyspepsia والنزف، كما ذكرت اضطرابات شملت الجملة العصبية المركزية مثل الصداع والطنين والدوار.

C. مشتقات حمض الخل

تتضمن هذه المجموعة من الأدوية الإندوميثاسين والسولينداك Sulindac والإيتودولاك Etidolac، وجميعها مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة، وتعمل من خلال تثبيط عكوس السايكلوكسجيناز، ولكنها عموما لا تستخدم لتخفيف الحرارة. وعلى الرغم من قوة تأثير الإندوميثاسين المضاد للالتهاب فإن تأثيراته السمية قد حدثت من استعماله في علاج التهاب المفاصل التقرسي الحاد والتهاب الفقار المقسط والداء التنكسي للورك. أما السولينداك فهو دوائية غير فعالة وقريبة جدا من الإندوميثاسين، وهو أقل فعالية منه، ولكنه يفيد في معالجة التهاب المفاصل الالتهابي والتهاب الفقار المقسط والداء التنكسي والتقرس الحاد، وتشبه تأثيراته الجانبية تلك الناتجة عن NSAIDs الأخرى (بما فيها الإندوميثاسين) ولكنها أخف، وأخيرا، يؤثر الإيتودولاك بشكل مشابه لـ NSAIDs الأخرى، ولكن تأثيراته المضطربة قليلة الحدوث.

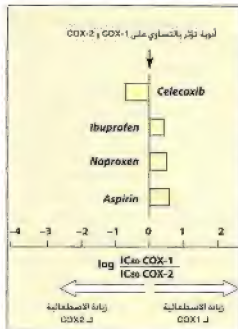
D. مشتقات الأوكسيكام Oxlicam

يستعمل البيروكسيكام والميلوكسيكام لعلاج التهاب المفاصل الالتهابي والتهاب الفقار المقسط والتهاب العظم والمفصل التنكسي. ويتميزان بطول العمر التنسفي مما يسمح باستخدامهما مرة واحدة في اليوم، يطرح كل من الدواء الأصل ومستقلباته في البول، وتصادف التأثيرات المضطربة عند حوالي 80% من المرضى المصابين بالبيروكسيكام. يشبه الميلوكسيكام كلا من COX-2 و COX-1 ولكنه يفضل الارتباط بـ COX-2، كما أن تأثيراته المضطربة أخف من البيروكسيكام عندما يعطى بجرعات منخفضة إلى معتدلة، أما إذا أعطى بجرعة كبيرة عندئذ تزداد الاصطفاية ويؤثر على COX-1 و COX-2. يطرح البيروكسيكام ومستقلباته في البول. بينما يطرح الميلوكسيكام بشكل مستقلبات (مع مقدار متساو من الدواء الأصلي) بنسب متساوية في البول والبراز.

E. الفينامات Fenamates

لا يملك حمض الميفيناميك Mefenamic Acid والـ Meclofenamate مميزات عن بقية الـ NSAIDs كمضادات للالتهاب وقد يكون الإسهال الذي تحدثه أحيانا شديدا كما قد تسبب أذية التهابية في الأمعاء وقد ذكرت حالات من فقر الدم الانحلالي.

F. الأحماض الخلية متخلفة الأريل



الانتقائية النسبية لبعض NSAIDs الشائعة وذلك اعتماداً على لوغاريتم النسبة IC_{50} الوهي التركيز الدوائي اللازم لإحداث تثبيط بقدار 80% للسايكلوكسجيناز.

G. نابوميون Nabumetone

يستعمل النابوميون لعلاج التهاب المفاصل الرثياني والداء التنكسي، وتأثيراته الجانبية قليلة. يستقلب النابوميون في الكبد إلى مستقلبات ضائلة نسيدي فعالة مضادة للالتهاب وخافضة للحرارة ومسكنة للألم. ثم تستقلب المستقلبات الفعالة في الكبد إلى مستقلبات عابطة تطرح عبر الكلية. ولذلك يجب توخي الحذر عند استعمال هذا الدواء عند وجود انخفاض في وظيفة الكبد، كما يجب إعادة ضبط الجرعة عندما تنخفض تصفية الكرياتينين إلى ما دون 50 مل/د.

H. سيليكوكسيب Celecoxib

يمتلك انتقائية عامة لتثبيط COX-2 أكثر من COX-1 (الشكل 10-41). وفي الواقع فإنه لا يحصر COX-1 في الزجاج. وبكس التثبيط السريع وغير العكوس الذي يحدثه الأسبرين لـ COX-1 فإن تثبيطه لـ COX-2 عكوس ويعتمد على الزمن، وينصح به في علاج التهاب المفاصل الرثياني والداء التنكسي ومعالجة الألم. كما أنه يعكس الأسبرين لا يثبط تراسم الصفائح ولا يزيد زمن النزف. يمتلك الدواء فعالية مماثلة لـ NSAIDs في معالجة الألم وفي حال وجود خطر للإصابة بالحوادث القلبية الوعائية. كما أنه أقل إحدانا للزرف الهضمي وعسر الهضم عندما يستعمل لوحده بدون الأسبرين؛ ولكن هذه الميزة تغيب عندما يستعمل مع الأسبرين. عند مرضى الخطورة العالية للقرحات (أي، قصة سابقة لداء القرحة الهضمية) فإنه قد يكون من الضروري استعمال مثبطات مضخة البروتون مع السيليكوكسيب والأسبرين لتجنب حدوث القرحات المعدي.

1. الحرائك الدوائية: يمتص السيليكوكسيب بسرعة ليصل إلى تركيز أعظمي في غضون 3 ساعات تقريباً. ويستقلب بشكل واسع في الكبد بجملة السيتوكروم P450 (CYP2C9) ويطرح في البراز والبول. عمره النصف حوالي 11 ساعة ولذلك يؤخذ عادة مرة واحدة في اليوم ولكن الجرعة يمكن أن تقسم إلى جرعتين يوميًا. يجب تخفيض الجرعة اليومية الموصى بها بقدار النصف عند وجود قصور معتدل في الوظيفة الكبدية، ويجب تجنب استعمال الدواء في الأمراض الكبدية والكلوية الشديدة.

A. الاستعمالات العلاجية:

إن تأثيرات الدواء الخافضة للحرارة والمسكنة في نفس الوقت، تجعله بديلاً مناسباً للأسبرين عند مرضى الشكايات المعدية، أو الذين من غير المرغوب حدوث تباطؤ في زمن الترف لديهم، أو عندما لا يتطلب الأمر التأثير المضاد للالتهاب للأسبرين. الأسيتامينوفين هو الدواء المختار (كخافض للحرارة ومسكن) لعلاج الأطفال المصابين بالأخماج الفيروسية أو الحمى (تذكر أن الأسبرين يزيد من خطر حدوث متلازمة راي). الأسيتامينوفين لا يعاكس عمل الأدوية المطارحة لبعض البول مثل النيتروبنيميد والسولفينبيرازون، ولذلك يمكن إعطاؤه للمصابين بداء القرص والمالجين بتركيبات الأدوية.

B. الجرعات الدوائية:

يمتص الدواء بسرعة عبر السبيل الهضمي، ويخضع لعبور أولي هام في كل من خلايا لمعة الأمعاء، والخلايا الكبدية. وفي الظروف العادية، يتحول قسم كبير من الأسيتامينوفين في الكبد إلى مستقلبات كيرينية أو مقترنة بالحمض الجلوكوروني، بينما ترجع كمية زهيدة منه مشكلة N-Acetybenzoinoquinone وهو مستقلب خطير ذو قدرة ضاعلية عالية، وخاصة مع مجموعات السلفهيدريل. ولذلك فعند إعطائه بجرعات عادية، يتفاعل المستقلب الأخير مع مجموعة السلفهيدريل الموجودة في الغلوتاثيون مشكلاً مركبات غير سامة (الشكل 41-13). يطرح الأسيتامينوفين ومستقلباته في البول.

C. التأثيرات الضائرة:

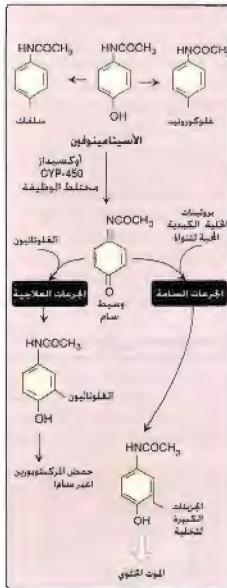
لا يسبب هذا الدواء أية تأثيرات جانبية عامة عند استخدامه بالجرعات العلاجية العادية. إلا أن الاندفاعات الجلدية والارتكاسات التحسسية قد تحدث الخفيفة بشكل قليل جداً. قد يحدث تغير عابر في تعداد الكريات البيض. وقد يحدث التشنج الأنوبي الكلي والسيات الناتج عن نقص سكر الدم باختلاطات نادرة للمعالجة بجرعات كبيرة ولفترة طويلة. كما يستند الغلوتاثيون المتوافر في الكبد عند إعطاء الأسيتامينوفين بجرعات كبيرة، و نتيجة ذلك يتفاعل N-Acetybenzoinoquinone مع مجموعات السولفهايدريل في البروتينات الكبدية مشكلاً روابط تساهمية (الشكل 41-12) وقد يؤدي إلى إحداث تشنج كبدي مهدد للحياة. كما قد يحدث التشنج الأنوبي الكلي. [ملاحظة: قد يتم إنقاذ حياة المريض إذا أعطي N-acetyl-cysteine خلال عشر ساعات من أخذ الجرعة الزائدة وذلك لأنه يحوي مجموعات سولفهايدريل يرتبط بها المستقلب السام]. يجب تجنب استعمال الأسيتامينوفين عند مرضى القصور الكبدية الشديد. كما يوصى بإجراء اختبارات وظائف الكبد من أجل المراقبة الدورية عند المرضى الذين يتناولون جرعات عالية من الدواء.

V. مضادات الداء الرثاني المعدلة للمرض

إن الأدوية المضادة للرثاني المعدلة للمرض (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs) مثل سيريرون، وقد تحدث فجوعاً، مأمناً بذلك من حدوث المزيد من الأذية والتخريب للمفصل والنسج المصابة. عندما يشخص مريض بالداء الرثاني فإن الكلية الأمريكية للأمراض الرثوية توصي بهد المعالجة بـ DMARDs خلال 3 أشهر من التشخيص (إلى جانب NSAIDs والستيرويدات القشرية منخفضة الجرعة والعلاج الفيزيائي والمهني)، تبدأ المعالجة بهذه الأدوية بسرعة من أجل المساعدة في إيقاف ترقق المرض في المراحل الباكرة.

A. اختيار الدواء

لا يوجد دواء DMARD فعال وآمن عند كل مريض، فقد يكون من الضروري تجربة



الشكل 41-21

عملية استقلاب الأسيتامينوفين.

عبدة أدوية مختلفة، وكثير من الخبراء يبدؤون المعالجة المعدلة لسير المرض بواحد من الأدوية التقليدية كالميثوتريكسات أو الهيدروكسي كلوروكين وهي فعالة وجيدة التحمل عموماً وتأثيراتها الجانبية معروفة. ولكن عندما تكون الاستجابة لها غير كافية يتم استخدام أدوية DMARDs الجديدة مثل Leflunomide و Anakinra و مثبطات TNF (Etanercept و Infliximab و Adalimumab). كما تعتبر المشاركة العلاجية آمنة وفعالة، وفي معظم الحالات تتم مشاركة الميثوتريكسات مع أحد أدوية DMARDs الأخرى. وعند المرضى الذين لا يستجيبون للمشاركة العلاجية بالميثوتريكسات + مثبطات TNF أو غيرها من المشاركات فعندها يتم تجربة المعالجة بـ Abatacept و Rituximab. معظم هذه الأدوية يتم استعمالها عند الحوامل.

B. ميثوتريكسات Methotrexate

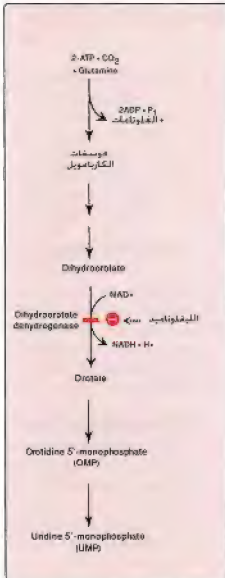
لقد أصبح هذا الدواء، الذي يستخدم لوجده أو كعلاجية مشاركة، الدعامية الأساسية في علاج مرضى التهاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصل الصدافي، حيث يعطى الميثوتريكسات من ظهور تآكلات جديدة في المفاصل المصابة. وتحدث الاستجابة لهذا الدواء غالباً خلال 3 إلى 6 أسابيع من بدء المعالجة. وربما تعود فعاليته الفاضلة في علاج التهابات المفاصل المناعية الذاتية إلى كونه مثبطاً للمناعة. يمكن إضافة أدوية DMARDs أخرى مع الميثوتريكسات إذا كانت الاستجابة ضعيفة أو معدومة للجرعات القصوى من الميثوتريكسات. إن جرعات الميثوتريكسات المطلوبة لعلاج هذه الأمراض أخفض بكثير من تلك المستخدمة في المعالجة الكيميائية للسرطانات، إذ تعطى مرة في الأسبوع، وهذا ما يقلل من التأثيرات الجانبية. التفرحات المخاطية والغثيان هما من أكثر التأثيرات الجانبية الملحوظة عند استخدام الميثوتريكسات في علاج التهابات المفاصل الرثيانية. قد يحدث نقص خلوية (وخاصة نقص في تعداد الكريات البيض) وتشبع كبدى وأعراض مقلدة لذات الرئة عند استخدام الدواء لفترات طويلة. [ملاحظة: إن إعطاء Leucovorin مرة واحدة يومياً بعد إعطاء الميثوتريكسات يقلل من شدة التأثيرات الجانبية.] وخلافاً للمعارف عليه، فقد حدثت تأثيرات جانبية غير متوقعة ونسبة قليلة وذلك بعد مراقبة الدواء لفترة تزيد عن العشرين سنة، ومع ذلك ينصح بالمراقبة الدورية لعلامات الأخماج وتعداد الدم الكامل وإنزيمات الكبد.

C. ليفلوناميد Leflunomide

هو دواء معدل للمناعة يسبب يعطل الخلايا للمقاومة المناعية الذاتية من خلال تأثيره على إنزيم dihydrodrotate dehydrogenase (DHODH)، يؤدي تثبيته الخلايا الناتجة بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد إلى دفع الخلايا للمقاومة للبدن. يدخلون لعملة الانقسام والتكاثر. تتطلب المضاعفات الفعلة الأخذة بالتكاثر تركيزاً مستمراً لـ DNA من أجل تكاثرها. البورين والبيريميدين هما اللينات الأساسية في DNA، أما DHODH فهو ضروري من أجل تركيب البيريميدينات. يصبح ليفلوناميد مثبطاً عكساً لأنزيم DHODH بعد خضوعه للتحويل الكيميائي (الشكل 13-41)، وقد أثبتت فعاليته في علاج التهاب المفاصل الرثياني. إذ يعطى لمرضى الإصابة البنيوية ويخفف للألم والالتهاب المرافق. ويمكن استعمال ليفلوناميد لوجده أو كبديل للميثوتريكسات، كما قد يشارك معه.

1. **الحرائك الدوائية:** يمتص الدواء جيداً بعد إعطائه فمواً، ويرتبط بشكل كبير مع الألبومين (>90%)، وعمره النصفى 14-18 يوماً، إنحتاج إعطاء جرعات تحميل، بسبب عمره النصفى الطويل. يتحول الدواء بسرعة إلى مشتقاته الفعالة والتي تنسرح في البول والبراز، كما تخضع هذه المشتقات لإعادة تدوير مع الأملاح الصفراوية.

2. **التأثيرات الضائرة:** أكثر التأثيرات الجانبية شوعاً هي الصداع والإسهال والغثيان.



الشكل 13.41

مكان تأثير ليفلوناميد.

كما قد يحدث نقص وزن وإرتكاسات تحسسية كالمتلازمة الشبيهة بالإفيلوئوزا وانتفاخات جلدية وحامسة ونقص البوتاسيوم، وهو مشوه للأجنة عند حيوانات التجربة، فيمنع إعطاؤه عند الحوامل والنساء في سن الإنجاب. يجب أن يستخدم بحذر عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية لأنه يطرح بواسطة الكلى والصفراء. تتضمن المراقبة كلاً من علامات الأخماج وتعداد الدم الكامل وإنزيمات الكبد.

D. هيدروكسي كلوروكوين

يستعمل في معالجة المalarيا أيضاً، ويستعمل لعلاج التهاب المفاصل الريثاني الباكر والخفيف وله تأثيرات جانبية قليلة نسبياً. عندما يستخدم لوحده فإنه لا يعطى الأذية المفصلة، ولذلك غالباً ما يشارك مع الميتوتريكسات. قد تتضمن آلية عمله تثبيطاً للموسفوليبياز 48 والسروراز الصفيحي وثباتية الأغشية إضافة إلى تأثيرات على الجهاز المناعي وفعالية مضادة للأكسدة، وقد يسبب الدواء سمية كلوية.

E. سلفاسالازين Sulfasalazine

يستخدم أيضاً باكراً في الداء الريثاني الخفيف بالمشاركة مع هيدروكسي كلوروكوين وميتوتريكسات، تبدأ فعاليته خلال 8-14 أشهر. ويترافق استعماله مع نقص في الكريات البيض.

F. د-بنيسلامين D-Penicillamine

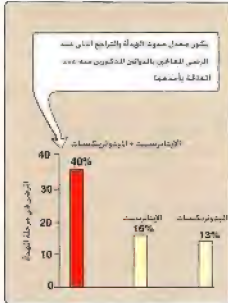
هو مشابه للحمض الأميني السيستين (cysteine)، وهو يعطى ترقي التخرب العظمي والتهاب المفاصل الريثاني، يستعمل كعلاجية إضافية بوجود NSAID وستيروئيد فشري. إلا أنه لا يستعمل عند المرضى الذين يستعملون DMARD يسبب التأثيرات الجانبية الخطيرة (كالاغتلالات التدموية والقصور الكلوي). كما أن المعالجة طويلة الأمد بهذا الدواء لها تأثيرات جانبية خطيرة تتراوح من مشاكل جلدية إلى التهاب الكلية وفقر الدم اللامضغ. [ملاحظة: يستخدم هذا الدواء كخالب في معالجة التسمم بالمعادن الثقيلة، وهو دواء مفيد أيضاً في معالجة بيلة السيستين.]

G. أملاح الذهب Gold Salts

كما هي حال الأدوية الأخرى، فإن أملاح الذهب لا تستطيع إصلاح الأذية الموجودة، وإنما تعمل فقط على منع حدوث أذيات جديدة. يوجد في الأسواق حالياً مستحضر auranofin يؤخذ عبر الفم، يعتقد بأن أملاح الذهب يتم قمعها من قبل البالعات الكبيرة فتقوم بتثبيط عملية البلمعة ونشاط الإنزيمات العالية. وبهذه الآلية تحدث عاقبة ترقي التخرب المفصلي والعظمي، ويمكن مشاهدة التحسن السريري في غضون 3-6 أشهر. لقد قل استعمال هذه الأدوية من قبل أطباء المفاصل بسبب تأثيراتها السمية الخطيرة. كتثبيط النقي إذ تتطلب مراقبة دقيقة ومكلفة.

VI. العلاجات الحيوية لالتهاب المفاصل الريثاني

يتدخل كل من الإنترلوكين 1b والعامل المنخر للورم ألفا في الآلية الإراضية لالتهاب المفاصل الريثاني، بعد أن يتم إفرازهما من البالعات الموجودة في الغشاء الزليلي فإن كلا منهما يحرض الخلايا الزليلية على التكاثر وتركيب إنزيم الكولاجيناز، وبالتالي العمل على تخريب الغضروف وتثنية ارتشاف العظم وتثبيط تركيب البروتيوجلكتان، لقد أبدت منبطات العمل المنخر للورم (etanercept و abalimumab و infliximab) فعالية في إنقاص علامات وأعراض الداء الريثاني كما أنها تحبط ترقي الأذية البتوية وتحسن الوظيفة الفيزيائية. ويمكن مشاهدة التحسن السريري في غضون أسبوعين من المعالجة. إذا فشلت المعالجة عند المريض بأحد منبطات العامل المنخر للورم فيمكن تجربة مثبط آخر. يفترض الكثير من الخبراء أن إعطاء مثبط لـ TNF مع ميتوتريكسات



الشكل 14.41

معدل حدوث الهدأة بعد سنة واحدة من معالجة مرضى التهاب المفاصل الرثياني.

هو معالجة معيارية لمرضى التهاب المفاصل الرثياني والصدافي. وفي الواقع يمكن إعطاء مثبطات TNF مع أي من DMARD الأخرى ما عدا anakinra (وهو معاكس مستقبل IL-1). إن المرضى الذين يتناولون مثبطات TNF معرضون أكثر للأخماج (السل والإنتان) والأخماج الفطرية الانتهازية وتقرص الكريات الشبام. يجب عدم إعطاء الفاححات الحية عند استعمال مثبطات TNF. كما أن هذه الأدوية يجب أن تستعمل بحذر شديد عند مرضى قصور القلب لأنها قد تفاقم التصوير لديهم.

A. إيتانرسيب Etanercept

هو بروتين اندماجي مهندَس وراثياً، يرتبط مع TNF- α مانعاً ارتباطها بمستقبلاتها الخلوية. وقد تمت الموافقة على استعماله لعلاج التهاب المفاصل الرثياني المعتدل إلى الشديد، إما لوحده أو بالمشاركة مع الميثوتريكسات، وكذلك في علاج التهاب المفاصل الرثياني الشبامي عديد المفاصل والتهاب المفاصل الصدافي والتهاب الفقار المقسط والصداف. لقد وجد أن مشاركة هذا الدواء مع الميثوتريكسات ذات فعالية أكبر من حيث تراجع سير المرض وحصول الهدأة وتحسن وظيفة المفصل المصاب، مما لو استخدم أحد هذين الدواءين لوحده في العلاج (الشكل 14-41)، تعود أعراض التهاب المفاصل خلال شهر من انقطاع المعالجة بالإيتانرسيب.

1. **الحرارك الدوائية:** يعطى تحت الجلد مرتين في الأسبوع، ويحتاج لحوالي 72 ساعة لبلوغ تركيزه المصلي الأعظمي بعد الحقن. يبلغ عمره النصفى ما يشارب 115 ساعة.

2. **التأثيرات الضائرة:** الدواء جيد التحمل، ولم يسجل حدوث انسدادات أو تشكل أجسام ضدية له. ولكنه قد يحدث التهاب موضعياً في مكان الحقن.

B. إنفليكسيماب Infliximab

هو جسم ضدي وحيد النسيلة خميري من نوع IgG1، يتألف من مناطق بشرية وفأرية. يرتبط هذا المضد بالمعامل المنخر للورم ألفا البشري ويعدله بشكل انتقائي. يستخدم بالمشاركة مع الميثوتريكسات في علاج التهاب المفاصل الرثياني الذي لا يستجيب بشكل كاف للميثوتريكسات لوحده. إن هذا الدواء غير مستطب لوحده لأن ذلك يسمح للجسم بتكوين أضداد له مما ينقص من فعاليته. تتضمن الاستطابات الأخرى الصداف اللويحي والتهاب المفاصل الصدافي والتهاب الكولون القرحي والتهاب المفاصل المقسط وداء كرون (مع أو بدون وجود نواسير). [ملاحظة: لقد وجد زيادة في مستويات TNF- α في عينات البراز المأخوذة من المرضى المصابين بداء كرون].

1. **الحرارك الدوائية:** يسرب هذا الدواء وريدياً خلال ساعتين على الأقل، ويتوزع في القطاع الوعائي، عمره النصفى حوالي 9.5 يوماً. لم يتم حتى الآن وصف آلية استقلاله بإطرأجه.

2. **التأثيرات الضائرة:** لقد حدثت ارتكاسات نتيجة الحقن كالحرارة والغرواءات والحكة والشرى، كما سجلت حالات حدثت فيها أخماج أدت إلى ذات الرئة والتهاب التمسج الخلوي وغيرها. وقد عانى بعض المرضى من حدوث نقص الكريات البيضاء ونقص المعدلات ونقص الصفيحات الدموية ونقص الكريات الشبام، لا يزال من غير المتب دور الإنفليكسيماب في إحداث اللقموما (التي تحدث عند إعطاء الأدوية المثبطة أو المعدلة للمناعة). [ملاحظة: يؤهب العلاج بالإنفليكسيماب لحدوث أخماج وقد تكون مهددة للحياة].

C. أداليموماب Adalimumab

هو جسم ضدي وحيد النسيلة مؤشب يرتبط مع مواقع موجودة في مستقبل TNF- α البشري، مما يسمح له بالتداخل مع فعالية TNF- α داخلي المنشأ. يستطب لمعالجة التهاب المفاصل الرثياني (المعتدل إلى الشديد)، إما لوحده أو بالمشاركة مع

الميثوتريكسات، ومعالجة التهاب المفاصل الصدافي والتهاب الفقار المقسط وداء كرون؛ يعطى فقط على شكل حقن تحت الجلد كل أسبوع أو أسبوعين. وقد يسبب صداعاً وغثياناً وانخفاضاً جلدانياً وارتكاسات في موضع الحقن وزيادة خطر حدوث الأحماج.

D. أناكيترأ Anakinra

يتم تحريض الإنترلوكين-1 بواسطة منبهات التهابية ويتوسط العديد من الاستجابات المناعية بما فيها انحلال الضروف وتبيح ارتششاف العظم. الأناكيترأ هو معاكس مستقبل الإنترلوكين-1 حيث يرتبط بهذا المستقبل ويمنع الإنترلوكين-1 من القيام بأفعاله. وتؤدي المعالجة به إلى تخفيف معتدل في أعراض وعلامات التهاب المفاصل الربياني الفعال المعتدل إلى الشديد عند البالغين والذين فشلت معالجتهم بواحد أو أكثر من أدوية DMARDs، وقد يستخدم الدواء لوحده أو مشاركة مع الأدوية السابقة (غير مثبطات TNF). يجب مراقبة حدوث علامات الجمع لدى المريض (لم يذكر) يسجل حدوث السسل أو الأحماج الانتهازية مع هذا الدواء. كما يجب مراقبة تعداد العدلات المطلق لأن هذا الدواء قد يسبب انخفاضاً في تعداد العدلات. يعطى الدواء حقناً تحت الجلد مرة في اليوم إذا كانت الوظيفة الكلوية طبيعية، وكل يومين إذا كان هنالك قصور كلوي معتدل أو شديد.

E. أباتاسيبت Abatacept

تحتاج اللبغاويات التائية إلى اثنين من التفاعلات لتصبح مفعلة: 1) الخلية المقدمة للمستضد (البالعات الكبيرة أو الخلايا التائية) يجب أن تتفاعل مع المستقبل على الخلية التائية، و2) البروتين CD80/CD86 على الخلية المقدمة للمستضد يجب أن تتفاعل مع البروتين CD28 على الخلية التائية. النتيجة هي تفعيل اللبغاويات التائية المسؤولة عن تحرير الساييتوكينات الالتهابية والمحافظة على الالتهاب في التهاب المفاصل الربياني. إلا أن اللبغاويات التائية تحتوي بروتيناً آخر، CTLA4، والذي يمكنه أن يرتبط بالبروتين CD80/CD86 الموجود على الخلية المقدمة للمستضد؛ وفي الواقع فإن CTLA4 يمتلك القوة للأرتباط بـ CD80/CD86 أعلى منها بـ CD28. يؤدي ارتباط CTLA4 بـ CD80/CD86 إلى تعطيل اللبغاويات التائية. أما الأباتاسيبت فهو بروتين اندماجي مؤشب مصنوع من الجزء البشري من CTLA4 ويتنافس مع CD28 على الارتباط بالبروتين CD80/CD86 فيمنع تفعيل الخلية التائية. ويستحب الأباتاسيبت عند البالغين المصابين بالتهاب المفاصل الربياني المعتدل إلى خفيف الذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ على أدوية DMARDs كالميثوتريكسات أو مثبطات TNF. وذلك لإنقاص الأعراض والعلامات. وأحداث استجابة سريرية كبيرة كما أنه يبطئ ترقق الأذية البنية ويحسن الوظيفة الفيزيائية. يمكن إعطاء الدواء لوحده أو مع DMARDs غير مثبطات TNF أو الأناكيترأ.

1. الجرعات الدوائية: الجرعة الموصى بها تعتمد على الوزن وتعطى تسريباً ويزيداً خلال 30 دقيقة وذلك في الأسبوعين الثاني والرابع بعد التسريب الأول. ثم كل أربعة أسابيع فيما بعد مع مراقبة ارتكاسات والتسريب. العمر النضجي النهائي عند مرضى التهاب المفاصل الربياني الذين أعطوا جرعات 10 ملغ/كغ متعددة من الدواء هو 13 يوماً (يتراوح بين 8-25 يوماً).

2. التأثيرات الضائرة: التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً هي الصداع وأحماج الطرق التنفسية العلوية والتهاب البلعوم الأنفي والغثيان. لا ينصح باستعماله مع مثبطات TNF والأناكيترأ بسبب زيادة خطر حدوث أحماج خطيرة.

F. ريتوكسيماب Rituximab

تشتق اللبغاويات البائية من نقي العظم وهي ضرورية من أجل الاستجابة المناعية الفعالة. إلا أنه يمكن للحلايا البائية أن تبقي الاستجابة الالتهابية في الغشاء الزليل



الشكل 15.41

دور حمض البول في الآلية الالتهابية في النقرس.

مستمرة في التهاب المفاصل الرثياني وذلك من خلال 1) تفعيل اللمفاويات التائية، 2) إنتاج الأضداد الذاتية مثل anti-GCP (anti-cyclic citrullinated peptide antibody)، 3) إنتاج الباستوكينات الالتهابية مثل TNF- α و IL-1. الريتوكسيماب هو ضد وحيد تسبلة فاري/بشري خيمري مهندس وراثياً، وموجه نحو المستقبل CD20 الموجود على سطح اللمفاويات البائية الطبيعية والخبيثة، مؤدياً إلى نفاذ الخلايا البائية. يستطب هذا الدواء بالمشاركة مع الميثوتريكسات لإتفاص الأعراض والعلامات عند المرضى البالغين المصابين بالتهاب مفاصل رثياني معتدل إلى شديد والذين لم يستجيبوا على بشكل كاف على واحد أو أكثر من مثبطات TNF. لقد أبدى الريتوكسيماب فعالية في إتفاص التكتلات المفصليّة وتضييق المسافة المفصليّة عندهم.

1. **الحرائك الدوائية:** يعطى الريتوكسيماب بجرعة 1000 ملغ تسريباً وريدياً لمرةٍين بفواصل أسبوعين بينهما. ولتخفيف شدة ارتكاسات التسريب يعطى الميثيل بيريدونولون بجرعة وريديّة 1000 ملغ أو ما يكافئها قبل التسريب بـ 30 دقيقة. العمر القصفي الانتهازي الوحلي للإطراح بعد الجرعة الثانية هو 19 يوماً.
2. **التأثيرات الضائرة:** قاعلات التسريب (الشرى أو هبوط الضغط أو الزدمة الوعائية) هي الشكاوي الأكثر شيوعاً وتحدث بشكل نموذجي خلال التسريب الأول، حيث يمكن إيقاف التسريب ومعالجة المريض بمقدمات الأوعية ومضادات الهيستامين والوسائل. إذا استمر التسريب فيجب تخفيض معدله إلى النصف بعد أن تزول الأعراض بشكل كامل.

VII. الأدوية المستخدمة في علاج النقرس

النقرس هو اضطراب استقلابي يتميز بارتفاع مستويات حمض البول في الدم، ويؤدي ذلك إلى ترسب بلورات بولات الصوديوم في النسيج وخامسة في الكليتين والمفاصل. لا يؤدي ارتفاع حمض البول الدم إلى حدوث النقرس دائماً، ولكن النقرس يُسبب دائماً بارتفاع حمض بول الدم، إن بولات الصوديوم هي المنتج النهائي لاستقلاب البورين عند الإنسان، ويؤدي ترسب بلوراتها في النسيج إلى بدء عملية التهابية تتضمن ارتفاع المحببات التي تلعبم للبولات البولات المترسبة (الشكل 15-41). تولّد هذه العملية مستقبلات أوكسجينية تخرب الأنسجة، ومسببة تحرر الإنزيمات الحالة والتي تثير الاستجابة الالتهابية. وبالإضافة لما سبق، لوحظ ازدياد في إنتاج اللاكتات في النسيج الالتهابي، الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض pH بشكل موضعي والذي يعزّز من ترسب بولات البولات. إن سبب ارتفاع حمض البول في الدم هو زيادة في إنتاجه بشكل يفوق قدرة المرض على إطراره. تقوم معظم الإستراتيجيات العلاجية للنقرس على تخفيض مستوى حمض البول تحت تحلة الإشعاع ($60 > \text{ملغ/دل}$) وبالتالي منع ترسب بولات البولات في النسيج، ويتم ذلك عبر 1) تثبيط تركيب حمض البول بواسطة أليوزينول، أو 2) زيادة إطرار حمض البول بواسطة البروبيينسيد أو السلفينبيرازون، أو 3) تثبيط دخول الكريات البيضاء إلى المفاصل المصابة بواسطة الكولشيسين، أو 4) إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

A. معالجة النقرس الحاد

تنتج الهجمات النقرسية الحادة عن عدد من الأسباب، منها فرط تناول الكحول والحمية الغذائية الغنية بالبيورينات أو الأمراض الكلوية. تعالج الهجمات الحادة بالإنديوميتاسين الذي يخفف من حركة المحببات إلى المنطقة المصابة؛ كما أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى فعالة أيضاً في تسكين الآلم وإتفاص الفعالية الالتهابية. [ملاحظة: لا يستطب إعطاء الأسبرين لأنه يتنافس مع حمض البول على آية إطرار الحموض العضوية في الأنابيب الدائرية للكلى.] يجب مضاعفة

الجزعة الابتدائية خلال 24-48 الأولى (مع المحافظة على الفاصل المصنوع به بين الجرعات من أجل كل NSAID) ثم تخفيضها خلال الأيام القليلة القادمة. ومن المناسب أيضاً في الحالات العادة إعطاء القشريات السكرية داخل المفصل (فقط عند إصابة مفصل واحد أو اثنين) ، يتم ترشيح المرضى للعلاج الوقائية إذا كانوا قد أصيبوا بأكثر من مفاصل في السنة، أو إذا كانت الهجمة الأولى شديدة أو اختلطت بحصيات كلوية، أو إذا كان مستوى البول في المصل أعلى من 10 ملغ/دل، أو إذا زاد الإطراح البولي للبولات عن 1000 ملغ خلال 24 ساعة.

B. معالجة النقرس المزمّن

يمكن أن يتبع النقرس المزمّن عن 1) خلل مورثي، مثل ذلك المنشور عن زيادة معدل تركيب اليورين؛ 2) قصور الكلية؛ 3) مثلاً Lesch- Nyhan؛ 4) هرم تركيب حمض البول المرافق للمعالجة الكيميائية للمنطانات. تتضمن إستراتيجيات معالجة النقرس المزمّن استخدام مدرات حمض البول التي تزيد من طرحه وبالتالي تقصّن تراكمه البلازمية، بالإضافة لاستعمال الألوبيورينول الذي يعد المثبط الانتقائي للخطوات الأخيرة من الاصطناع الحيوي لحمض البول. إن مدرات حمض البول هي أدوية الخط الأول عند مرضى النقرس الذين لديهم إطراح ناقص لحمض البول، بينما يفضل الألوبيورينول عند المرضى الذين لديهم زيادة في تركيب حمض البول، مع وجود سوابق لحصيات حمض البول أو قصور كلوي.

C. كولشيسين Colchicine

هو مادة طوّانية نباتية، تستخدم في معالجة الهجمات النقرسية العادة والنقرس المزمّن. وهو ليس طارحاً لحمض البول وليس من المسكنات، ولكنه يسكن الألم في هجمات النقرس العادة. إنه لا يمنع ترقى النقرس إلى التهاب مفاصل نقرسي حاد، ولكن له فعالية وقائية مشجعة تقصّن تواتر الهجمات العادة وتخفف من الألم.

1. آلية العمل: يرتبط هذا الدواء مع التيوبولون (بروتين نبيبي دقيق) مؤدياً إلى نزاع بلمرته، مما يؤدي إلى تعطيل وظائف خلوية تلك المسؤولة عن حركة الخلايا الحبيبية فتتخصّش قدرتها على الهجرة نحو المناطق المصابة. كما يوقف الدواء الانقسام الخلوي بارتباطه مع مغازل الانقسام، ويثبط تركيب وتحرير اللوكوترينات (الشكل 15-41).

2. الاستخدامات العلاجية: إن فعالية الكولشيسين المضادة للالتهاب نوعية تجاه النقرس، فهو غالباً يسكن الألم الحاصل في النقرس الحاد خلال 12 ساعة. (ملاحظة: يجب إعطاء الكولشيسين في غضون 12-48 ساعة من بدء الهجمة حتى يكون فعالاً). لقد حلت NSAIDs بشكل كبير محل الكولشيسين في معالجة الهجمات النقرسية العادة، يستخدم الكولشيسين حالياً في الوقاية من الهجمات المتكررة عند أكثر من 80% من المرضى.

3. الحرائك الدوائية: يعطى هذا الدواء فمويّاً، حيث يمتص بشكل سريع في أنسبيل الهضم، كما أنه متوافر أيضاً على شكل مستحضرات مشتركة مع الألوبيورينول (انظر أدناه). يخضع هذا الدواء لإعادة الامتصاص مع الأملاح الصفراوية ويخرج دون أي تغيير في البراز أو البول، يجب تجنب استعماله عند المرضى الذين ينخفض معدل تصفية الكرياتينين لديهم إلى ما دون 60 مل/د.

4. التأثيرات الضائرة: قد يسبب إعطاء هذا الدواء الغثيان والقىء والإسهال والألم البطني (الشكل 16-41). قد يؤدي إعطاؤه لفترات طويلة إلى امتثال عضلي وتدرع الحبيبات وفقر الدم اللاصع والحاصة، يجب عدم إعطاؤه خلال الحمل، كما

يجب أن يستجدم بحذر عند مرضى الأمراض الكبدية والكلى والكلى والقلبية الوعائية.
تم تسجيل جرعة مميعة منخفضة مقدارها 7-10 ملغ.

D. ألوبيورينول Allopurinol

هو مشابه بيوريني، يخفف إنتاج حمض البول عبر تثبيطه التناضسي للمرحلتين الأخيرتين من اصطناعه البيوري والتثاين يتم تحفيزهما بإنزيم الكزانثين أوكسيداز Xanthine Oxidase (الشكل 41-15)، إلاملاحظة: حمض البول أقل انحلالاً في الماء من الطلائع المشكلة له، ولذلك فعندما يتم تثبيط إنزيم الكزانثين أوكسيداز تكون المشتقات البيورينية الجائفة (كزانثين ومايوكزانثين) أكثر انحلالية وبالتالي أقل احتمالاً لأن ترسب في الأنسجة.

1. الاستخدامات العلاجية: الألوبيورينول فعال في معالجة فرط حمض البول البديلي الحاصل في النقرس، وكذلك فرط حمض البول الثانوي الناجم عن حالات أخرى كعيبس الخباثات (التي يتم فيها إنتاج كميات كبيرة من البيورينات، وخاصة بعد المعالجة الكيميائية للسرطان) أو الأمراض الكلوية. إنه الدواء المختار عند وجود سوابق حصيات كلوية أو عندما يكون معدل تصفية الكرياتينين أقل من 60 مل/يوم.

2. التحذيرات الدوائية: يمتص الألوبيورينول بشكل كامل بعد إعطائه فمياً. مستقبله الرئيسي هو أوكزانثين Alloxanthine (Oxypurinol) والذي يثبط أيضاً إنزيم الكزانثين أوكسيداز، وعمره النصف 15-18 ساعة (أما العمر النصف للألوبيورينول فهو ساعات). وبالتالي فالحصول على تثبيط لإنزيم الكزانثين أوكسيداز تعطي جرعة واحدة من الدواء في اليوم. يطرَح الدواء ومستقبلاته في البول والبراز.

3. التأثيرات الضائرة: يتم تحمل هذا الدواء بشكل جيد من قبل معظم المرضى، ومن أكثر تأثيراته الجانبية شيوعاً ارتكاسات فرط الحساسية كالانفجاعات الجلدية والتي تحدث عند 9% من المرضى تقريباً، وقد تحدث بعد أشهر أو سنوات من المعالجة طويلة الأمد وعندها يجب إيقاف الدواء. قد يزداد تواتر الهجمات العادة خلال الأسابيع الأولى من المعالجة، ولذلك يجب إضافة الكولتشيسين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى العلاج. من المحتمل حدوث اضطرابات هضمية كإسهال والإسهال. يؤثر الألوبيورينول (سلباً) على امتصاص 6-ميركيتوبورين (مضاد للسرطان) وأزاثيوبرين (مثبط المناعة)، مما يتطلب إنقاص جرعة هذين الدواءين.

غثبان



اضطرابات هضمية



إسهال



انعدام الحبيبات فقر دم لمصنع



حاصة



الشكل 18.41

بعض التأثيرات الضائرة للكولتشيسين.

E. مدرات حمض البول: بروبنيسيد وسولفينرازون

Probenecid and Sulfipyrazone

هما حمضان عضويان شامينان، يزيدان تصفية حمض البول عبر تثبيط الجألد بين البولات والشوارد السلبية والمسؤول عن عود امتصاصه في الأنابيب الكلوية القريبة. البروبيينيسيد (هو مشط عام للإفراز الأنبوبي للحموض العضوية) والسولفينرازون (المشتق من الفينيل بوتازون) هما أكثر مدرات حمض البول استخداماً، وعند استخدامهما بالجرعات العلاجية فإنهما يحصران عود امتصاص حمض البول بواسطة النبيب القريب. [وفي الجرعات المنخفضة، يحصران الإفراز الأنبوبي القريب لحمض البول]. للدواين تأثيرات جانبية قليلة، ولكن الألم المعدي قد يجبر المريض على إيقاف السولفينرازون. البروبيينيسيد يحصر الإفراز الأنبوبي للبيتميلين وقد يستخدم أحياناً لزيادة مستويات هذا المضاد الحيوي، كما يثبط إطرار الثايروكسين والكلتيروفون والإنديميتاسين. إن كلا الدواءين ملائم عند المرضى الذين تتخضض لديهم تصفية الكرياتينين إلى أقل من 60 مل/د، ويكون طرح حمض البول لديهم ناقصاً (>60 ملغ/يوم)، وليس لديهم سوابق حصيات كلوية.

أسئلة للدراسة

أكثر الجواب الأفضل

1.41. أي من الحالات التالية يمنع فيها إعطاء الأسبرين؟

- الآلم العضلي.
- الحرارة.
- القرحة الهضمية.
- التهاب المفاصل الرثياني.
- خناق الصدر غير المستقر.

الجواب الصحيح: C. الأسبرين هو الأكثر أماناً للقرحة الهضمية من بين NSAIDs وهو فعال في تشنك الآلم العضلي وتخفيض الحرارة لمعالجة الحمى. وبسبب خواصه المضادة للالتهاب فإنه يستخدم لعلاج الآلم الحاصل في التهاب المفاصل الرثياني. الجرعات المنخفضة من الأسبرين تقلل من حدوث الثوب الإقفارية العابرة.

2.41. أي من الجمل التالية حول مثبطات COX-2 هو الصحيح؟

- تبدل هذه المثبطات فعالية مسكنة للألم أكبر من تلك التي تتميز بها NSAIDs التقليدية.
- تتقص هذه المثبطات وظيفة الصفائح.
- لا تؤثر على الكلية.
- لها فعالية مضادة للالتهاب مشابهة لتلك التي تتمتع بها NSAIDs التقليدية.
- تحمي القلب.

الجواب الصحيح: D. لهذه الأدوية فعالية مسكنة للألم وبمستوى للالتهاب مشابهة لتلك التي تتمتع بها NSAIDs التقليدية. وهي لا تؤثر على الصفائح. وكحال الـ NSAIDs فقد تسبب قصوراً كلوياً حاداً نتيجة النقص الوعائي الكلوي. هذه الأدوية تزيد معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية.

3.41. فتاة عمرها 8 سنوات تشنكي من حرارة وآلم عضلية ناتجة عن إصابة فيروسية. أي من هذه الأدوية التالية أكثر ملاءمة لمعالجة مثل أعراضها؟

- Acetaminophen
- Aspirin
- Celecoxib
- Codaine
- Indomethacin

الجواب الصحيح: A. يجب أن نلجأ إعطاء الأسبرين عند الأطفال بسبب إمكانية حدوث متلازمة راي. الإندوميثاسين خافض للحرارة ولكنه أيضاً سام جداً في مثل هذه الظروف. يعطى السيليكوكسيب لتخفيف الآلم ولا يتمتع الكودين بأنه تأثيرات خافضة للحرارة.

4.41. يشتكي رجل مسن عمره 70 سنة لديه سوابق قرحة هضمية، من تورم وآلم في مفاصل اليدين. يريد طبيبه المعالج أن يبدأ بمعالجته بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. أي من الأدوية التالية يمكن استخدامه مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية كي يقلص من خطر تفعيل الداء القرحي لديه؟

- Allopurinol
- Colchicine
- Misoprostol
- Probenecid
- Sulindac

الجواب الصحيح: D. المازوروستول هو مشابه للبروستاغلاندين ويمنع من إفراز الحمض المعدي والبروتين ويمنع تركيز الحامض في المعدة. ويعطى بهدف تقليل خطر تفعيل القرحة السابقة عند المرضى المعالجين بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. الفيتارات الأخرى غير مناسبة لتخفيف التضرر المعدي الحاصل عند إعطاء NSAIDs.

الأدوية التلقائية ومعاكساتها

Autacoids and Autacoid Antagonists

١. نظرة عامة

تنتمي البروستاغلاندينات والهيستامين والسيروتونين إلى مجموعة من المركبات تدعى بالأدوية التلقائية Autacoids. تختلف هذه المواد المتغيرة فيما بينها بشكل واسع من حيث تركيبها وتأثيراتها الدوائية. وتتشترك جميعها بكونها تُركب في الأنسجة التي تمارس عليها تأثيراتها، ولهذا فهي تعمل كهرمونات موضعية. [ملاحظة: أصل كلمة Autacoids هو يوناني وهي مكونة من مقطعين Autos ويعني ذاتي، و Akos ويعني دواء.] كما تختلف هذه المواد عن الهرمونات الجائلة في الدم بأنه يمكن تركيبها من قبل عدة أنسجة وليس من قبل نسيج معين يحد ذاته. إن الأدوية المذكورة في هذا الفصل (الشكل 42-1) هي إما أدوية تلقائية أو معاكسات لأدوية تلقائية (وهي مركبات تثبط تركيب أدوية تلقائية معينة أو تنافسها على مستقبلاتها).

١١. البروستاغلاندينات

هي مشتقات للحموض الدسمة غير المشبعة. تمارس تأثيرها على النسيج التي تقوم صنعت فيها، وتخضع بسرعة لاستقلاب يحولها إلى منتجات عاطلة في مقر فعلها.

١.٢. الاستعمالات العلاجية للبروستاغلاندينات

يخضع الإحشاء الجهازي للبروستاغلاندينات مجموعة من التأثيرات المعجزة - مما يحد من الفائدة العلاجية التي تشتمل بها هذه الأدوية.

١. الإحشاء: تستخدم العديد من البروستاغلاندينات كموامل مجهضة abor-tifacients، ومن أكثر الخيارات المتوافرة فعالية هو الإحشاء الفموي J-Mifepristone (ستيرويد ذركيبي)، ثم يعطى بعدة بحوالي 24 ساعة على الأقل مشابه البروستاغلاندين ٦١ التركيبي وهو الميزوبروستول Misoprostol وذلك عن طريق المهبل (الشكل 42-2)، تسطليح النساء أن يأخذن هذا النظام العلاجي لوحدهن لإحداث إحشاء تام بمعدل يتوق 95%، إن معدل الوفيات الإجمالي أقل من وفاة لكل 100,000 حالة إحشاء، ولكن ومن الاختلالات الأكثر شيوعاً الأضخام والتزرف واحتباس الأنسجة.

الأدوية الذاتية

البروستاغلاندينات

Misoprostol

مضادات الهيستامين

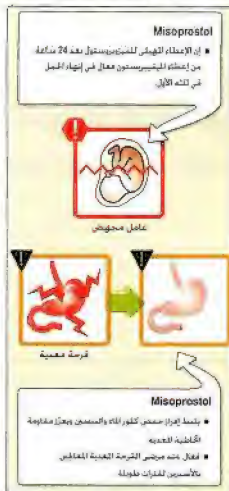
Acrivastine
Cetirizine
Chlorpheniramine
Cyclizine
Desloratadine
Diphenhydramine
Dimenhydrinate
Doxepin
Doxylamine
Fexofenadine
Hydroxyzine
Levocetirizine
Loratadine
Mecizine
Promethazine

أدوية الشقيقة

Almotriptan
Dihydroergotamine
Eletriptan
Frovatriptan
Naratriptan
Rizatriptan
Sumatriptan
Zolmitriptan

الشكل 1.42

ملخص عن الأدوية الذاتية.



الشكل 2.42

التطبيقات العلاجية للهيبيروستول.

2. القرصات الهضمية: يستخدم الميزوبروستول أحياناً لتثبيط الإفراز الحمضي المعدي وتميزين مقاومة الغشاء المخاطي للأدوية عند المرضى المعالجين بـ NSAIDs لفترات طويلة. يسبب الميزوبروستول اضطرابات معوية مما يجعله أقل تحملاً لدى المرضى إذا ما قورن مع مثبطات مضخة البروتون كالأوميفرازول ومضادات الهيستامين H_2 والتي تقلل أيضاً من خطر حدوث القرحة الهضمية.

III. الهيستامين

هو مرسال كيميائي يتوسط العديد من الاستجابات الخلوية، بما فيها التفاعلات الانتهائية والتجسسية وإفراز الحمض المعدي والنقل العصبي في أماكن معينة من الدماغ. لا يوجد للهيستامين أية استعمالات سريرية، ولكن الأدوية التي تماكس عمله تمتلك تطبيقات علاجية مهمة.

A. التوضع والتصنيع والإطلاق

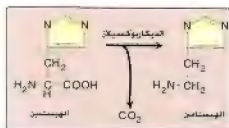
1. التوضع: يتواجد الهيستامين في كل النسيج، ولكنه يوجد بكميات كبيرة في الرئة والجلد والسبيل الهضمي (المكان الذي يلتقي به الوسط الداخلي للجسم مع الوسط في الخارجي)، كما يتواجد بتركيز عالٍ في الخلايا البدينة والأسمّة. الهيستامين جزء من السموم ويتواجد أيضاً في مفرزات لسعات الحشرات.

2. التصنيع: الهيستامين هو أمين يتشكل نتيجة نزع كربوكسيل من الحمض الأميني الهيستيدين بواسطة إنزيم Histidine Decarboxylase - يوجد هذا الإنزيم في عصبونات العجلة العصبية المركزية والخلايا الجدارية المخاطية في المعدة والخلايا البدينة والأسمات (الشكل 3-42). في الخلايا البدينة، يخزن الهيستامين في حبيبات على شكل معقد عاقل مكون من الهيستامين وشاردة سلبية عديدة السلفات والهيبارين مع البروتين الشاردي. يتم تعطيل الهيستامين بشكل سريع عبر إنزيمات الأمين أوكسيداز إذا لم يتم تخزينه.

3. الإطلاق: يمثل إطلاق الهيستامين الاستجابة البدئية لبعض المنبهات، ولكنه غالباً ما يكون واحداً من عدة وسائط كيميائية يتم إطلاقها. ومن المنبهات التي تطلق الهيستامين من النسيج: تخريب الخلايا نتيجة التعرض للبرد والذيفانات الجرثومية وسموم لسعة النحل والرضوض، كما يحرض التحسس والتألق إطلاقه أيضاً.

B. آلية التأثير

يسارن الهيستامين المطلق تأثيراته عبر الارتباط بأحد أو أكثر من مستقبلاته الأربعة: H_1 و H_2 و H_3 و H_4 . إن H_1 و H_2 منتشران بشكل واسع في الجسم وهما وجهة لأدوية مهمة مسريريا، أما H_3 و H_4 فتوجد فقط في أنواع قليلة من الخلايا ويورها في التأثيرات الدوائية لا يزال غير معروف. يوجد لكل أنواع مستقبلات الهيستامين سبع قطع حلزونية عبر الغشاء تترجم الإشارات القادمة من خارج الخلية عبر جملة الرسائل الثانوية المعتمد على البروتين G. تتواسط مستقبلات الهيستامين H_1 و H_2 بعضاً من التأثيرات الدوائية المتنوعة للهيستامين. فعلى سبيل المثال، لمستقبلات الهيستامين الأخرى على نوع واحد من المستقبلات. فعلى سبيل المثال، لمستقبلات الهيستامين H_1 دور هام في تقلص العضلات المتساء وزيادة التفضية الشعرية (الشكل 42-4). يعزز الهيستامين التوسع الوعائي عبر حث الخلايا البطانية على تحرير



الشكل 3.42

التركيب الحيوي للهيستامين

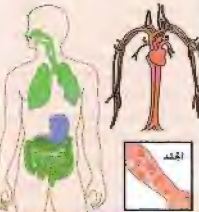
مستقبلات H1

الإفراز خارجي المنشأ
تؤدي زيادة إنتاج مخاط الأنفي والقصبي إلى حدوث أعراض تنفسية.

العضلية القصصية للمساء
يؤدي نقصان العضلات إلى ظهور الأعراض الربوية وانقباض السعة الرئوية.

العضلية العفوية للمساء
يؤدي التحفيز إلى حدوث القئ والإسهال.

النهايات العصبية الحسية
تؤدي إلى الشعور بالحكة والأنم.



مستقبلات H2 و H1

الجهاز القلبي الوعائي

تخفف الضغط الانقباضي عبر إنقباض المقاومة الوعائية الأوعية. تزيد معدل النبض بواسطة مستقبلات H2 وتزيد المقاومة بواسطة مستقبلات H1 و H2.

الجلد

يؤدي التوسع الوعائي وزيادة التوعية الوعائية إلى تسرب البروتينات والسوائل للأنسجة. يقوم هذا في الجلد إلى حدوث الاستجابة الثلاثية الكلاسيكية: الانتثار الشروي والإحمرار (نتيجة التوسع الوعائي) والوذم.

مستقبلات H2

المعدة

تنبيه إفراز الحمض المعدى.

الشكل 4.42

أفعال الهيستامين.

أوكسيد التريكل الذي يمثل إشارة كيميائية تنتشر وتوزع على العضلات المساء حيث تحرض فيها إنتاج القوانوزين أحادي الفوسفات الحلقى المسؤول عن التوسع الوعائي. تتوسط مستقبلات الهيستامين H2 عملية إفراز الحمض المعدى. تمارس مستقبلات الهيستامين H1 و H2 تأثيراتها عبر سبيلين مختلفين للرسائل الثانوية. وتمارس مضادات الهيستامين H1 تأثيراتها عبر اثنتين على الأقل، فالتأثير المضاد للحساسية كتنظيم تحرر الوسائط الانتهائية من الخلايا البدينة والأسفة يتم عبر تحريض الفعالية داخل الخلية لسبيل بولي فوسفاتيديل أنيسيتول. أما التأثيرات الأخرى لمضادات الهيستامين H1 فتتم عبر إنقباض عوامل الانساع النووية (تنظيم أدنى) والتي تنظم إنتاج السيوكينات وبروتينات الالتصاق. وبشكل معاكس، يعزز تنبيه مستقبلات الهيستامين H2 إنتاج الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقى (cAMP) بواسطة الأدينيليل سايكلاز.

C. دور الهيستامين في الأرجية والتآق

تشابه الأعراض الناتجة عن حقن الهيستامين داخل الوريد مع تلك المرافقة للصدمة التأقية والتفاعلات الأرجية. وتتضمن تقلص العضلات المساء وزيادة المفرزات وتوسع الأوعية الشعرية وزيادة نفوذيتها وتنبه النهايات العصبية الحسية.

1. دور الوسائط: تنتج الأعراض المرافقة للآرج والصدمة التأقية عن إطلاق وسائط معينة من أماكن تخزنها. ومن هذه الوسائط: الهيستامين والسيروتونين واللوكتريينات وعامل جذب الحشرات الكيميائي التآقي Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis. في بعض الحالات قد يؤدي تحرر هذه الوسائط إلى تفاعلات تأقية موضعية في الجلد أو الطريق التنفسية، وفي ملووف أخرى قد يسبب تحررها استجابة تأقية عظمى. ويقتند أن الفرق بين الحالتين السابقتين ينتج عن اختلاف المواقع التي تحررت فيها هذه الوسائط وعن السرعة التي تم بها الإطلاق، فعلى سبيل المثال، تكون التفاعلات التأقية موضعية إذا كان تحرر الهيستامين بطيئاً بحيث يسمح بتعطيله قبل دخوله مجرى الدم، بينما يحدث ارتكاس تأقي شديد إذا كان تحرر الهيستامين سريعاً بشكل يفوق الآليات التي تبطل مفعوله.

IV. مضادات الهيستامين H1

إن مصطلح "مضادات الهيستامين"، دون وجود صفة Adjective موضحة، يشير إلى حاصرات مستقبلات الهيستامين H1. وهذه المركبات لا تؤثر على تركيب أو تحرير الهيستامين، وإنما تقوم بحصر الاستجابة التي تتوسطها المستقبلات في المنسج المستهدف. أما الكرومولين Cromolyn فهو يثبط تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة ويفيد في علاج الربو. يمكن تقسيم حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 إلى جيل أول وثانٍ (الشكل 42-6). الجيل الأول القديم لا يزال يستخدم بشكل واسع بسبب فعالته وبرخص ثمنه، معظم هذه الأدوية تعبر إلى الجملة العصبية المركزية وتسبب تركيز المريض، وبالإضافة إلى ذلك، فهي تميل إلى التأثير على مستقبلات أخرى، مؤدية إلى العديد من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة. وعلى النقيض من ذلك، تعد أدوية الجيل الثاني نوعية لمستقبلات الهيستامين H1 ولا تعبر الحاجز الدماغي الدموي وبالتالي فهي تسبب انسمامات عصبية أقل بكثير من تلك المشاهدة عند استعمال أدوية الجيل الأول. يبيد كل من Desloratadine و Fexofenadine و Loratadine تأثيراً مسكناً ذا فعالية ضعيفة جداً (الشكل 42-6). [ملاحظة: إن مستقبلات الهيستامين تختلف عن تلك التي ترتبط

مع السيروتونين والأستيل كولين والكاتيكولامينات.]

A. الأفعال

إن تأثيرات حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 متشابهة بشكل نوعي. ولكن معظم هذه الحاصرات تمتلك تأثيرات إضافية غير متعلقة بحصارها لمستقبلات الهيستامين H1، إذ قد تكون ناجمة عن ارتباط هذه الأدوية بالمستقبلات الكولينية أو الأدرينالية أو السيروتونينية (الشكل 42-7).

B. الاستعمالات العلاجية

1. **حالات الأرجية والالتهاب:** تقيد حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 في علاج حالات التحسس الناجمة عن فعل المستضد في الخلايا البدنية المتحسسة بالغلوبولين المناعي IgE. فعلى سبيل المثال، تعد هذه الأدوية العلاج المختار لميظرة على أعراض التهاب الأنف الأرجي والشرى بسبب كون الهيستامين هو الوسيط الالتهابي الرئيسي في هاتين الحالتين، بينما تكون الأدوية ذاتها غير فعالة في معالجة الربو القصبي لأن الهيستامين هو واحد فقط من بين عدد من الوسائط الالتهابية الأخرى المشاركة في هذا المرض. [ملاحظة: يمتلك الأدرينالين تأثيرات على العضلات الملساء معاكسة لتلك التي يحدثها الهيستامين، ولذلك فهو الدواء المختار في معالجة التآق الجهازية والحالات الأخرى التي يحدث فيها تحرر ضخّم وسريع للهيستامين.] إن للشرائبات السكرية تأثيرات مضادة للالتهاب تفوق ما تتمتع به مضادات الهيستامين H1.

2. **داء الحركة والغثيان:** إلى جانب السكوبولامين المضاد للموسكارين، هناك حاصرات مستقبلات H1 الهيستامينية مثل Dimenhydrinate و Diphenhydramine و Hydroxyzine و Meclizine و Cyllizine هي من أكثر الأدوية فعالية في الوقاية من أعراض داء الحركة (الشكل 42-5). مضادات الهيستامين تبقى أو تخفف من الغثيان والقيء الذين تتواسطهما المستقبلات الكيمائية والـ 5-HT₃ في البطن. ويبدو أن التأثير المضاد للقيء لهذه الأدوية ناجم عن حصرها لمستقبلات H1 والمستقبلات الموسكارينية في الجذلة العصبية المركزية.

3. **التأثيرات النمومة:** قد تستخدم أدوية الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1 والتي تملك خصائص مركنة قوية مثل Diphenhydramine و Doxylamine في علاج الأرق. مع أنها ليست الأدوية المختارة لذلك (الشكل 42-5)، يمنع إعطاء الأدوية المسابقة للأشخاص العاملين بهمون تعتبر بها حالة اليقظة والتهبه ضرورية جداً.

C. الحرائك الدوائية

تمتص مضادات الهيستامين H1 بشكل جيد عند إعطائها عبر الفم، حيث تصل إلى المستويات المصلية العظمى بعد حوالي ساعة إلى ساعتين، ويبلغ العمر النصفى البلازمي ما يقارب 4-6 ساعات ما عدا Meclizine ذي العمر النصفى الذي يتراوح بين 12-24 ساعة. إن التوافر الحيوي لهذه الأدوية كبير وتوزع في كل الأنسجة بما فيها الجذلة العصبية المركزية. تستقلب جميع الأدوية المضادة للهيستامين H1 من الجيل الأول وبعض أدوية الجيل الثاني مثل Desloratadine و Loratadine بواسطة جملّة السيتوكروم P450 الكبدية. يطرح Cetirizine في البول بكميات كبيرة دون أي تغيير كما يطرح Fexofenadine بكميات كبيرة أيضاً ودون أي تغيير. يحدث بدء التأثير خلال ساعة إلى ثلاث ساعات بعد إعطاء جرعة فموية واحدة ويستمر هذا التأثير لحوالي



الشكل 5.42

ملخص حول الصفات والأشهر العلاجية لبعض مضادات الهيستامين H1

3. **التداخلات الدوائية:** إن التداخلات التي تسببها هذه الأدوية مع الأدوية الأخرى يؤدي إلى مشاكل خطيرة، كزيادة تأثير جميع الأدوية المثبطة للجلمة العصبية المركزية بما فيها الكحول. المريض الذي يتناول مثبطات MAO يجب أن لا يعطى مضادات الهيستامين، لأن مثبطات MAO يمكن أن تزيد من التأثيرات الضادة للكولين والتي تتمتع بها مضادات الهيستامين. كما أن مضادات الهيستامين من الجيل الأول (دايفينهيدرامين وغيره) لها أيضا أفعال مضادة للكولين (مضادة للموسكارين) إذا أنها قد تنقص من فعالية مثبطات الكولينستراز (دونيبيزيل وريفاستيغمين وغالانتامين) في معالجة داء ألزهايمر.

4. **الجرعات المفرطة:** إن حدوث التسمم الحاد عند استخدام حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 شائع نسبيا وخاصة عند اليفعان على الرغم مما تمتلكه هذه الأدوية من هامش أمان واسع نسبيا ومعدل نادر لحدوث السمية المزمطة. إن من أكثر تأثيرات التسمم الحاد شيوعا وخطورة هي تلك التي تطل الجلمة العصبية المركزية وتضم: الإلهاسات والإثارة والرنج والاختلاجات، والتي إذا لم تعالج فقد يعاني المريض من سبات عميق ووهج قلبي تنفسي.

V. حاصرات مستقبلات الهيستامين H2

إن لهذه الأدوية ألفة قليلة، أو تكاد تكون معدومة، تجاه مستقبلات الهيستامين H1. وعلى الرغم من فذرة هذه الأدوية على حصر جميع مستقبلات الهيستامين H2 أيضا وجدت فإن استعمالها السريري الرئيسي ينفحص في معالجة القرحة الهضمية وحرقة المعدة، حيث تناهض جزيئات الهيستامين على الارتباط بمسقبلات H2 وبالتالي إنقاص التراكيز داخل الخلوية $cAMP$ مما يؤدي إلى تثبيط إفراز الحمض المعدي. التيسميتدين الأدوية الأربعة المستخدمة حاليا في الولايات المتحدة هي اليرانيثيدين والفاموتيدين والنيزاتيدين وقد تمت مناقشتها في الفصل 28.

VI. الأدوية المستخدمة في علاج صداع الشقيقة

حسب الدراسات الحديثة، يعاني حوالي 18 مليون امرأة و 8 ملايين رجل في الولايات المتحدة من صداع الشقيقة الشديد. ويمكن عادة التفريق السريري بين الشقيقة والشكلين الآخرين الشائعين من الصداع، المعنودي والتوتري، وذلك عبر الخصائص المميزة لكل منهما (الشكل 42-8). فعلى سبيل المثال، يكون الألم في الشقيقة نابضا وخافضا، بينما يكون الألم في الصداع المعنودي ثابتا وحادا وموجعا، وأما في الصداع التوتري فيكون الألم متوسط الشدة ومترافا مع شعور بتوتر مستمر في الرأس. يعاني مرضى صداع الشقيقة الشديد كل شهر تقريبا من واحدة إلى خمس هجمات من الألم الشديد، عادة وحيد الجانب، وهم يعانون من هذا المرض كثيرا، حيث يستمر لفترات طويلة من حياتهم، مما يؤدي إلى تكاليف صحية وعلاجية باهظة.

A. أنواع الشقيقة

للشقيقة نوعان أساسيان، الأول لا يترافق مع حدوث التسممة Aura (وكان يسمى سابقا الشقيقة الشائعة)، ويتصف بصداع شديد، وحيد الجانب، نابض، يستمر بشكل نموذجي من 2-72 ساعة. يتفاقم الصداع في النشاط الفيزيائي و يترافق مع غثيان وقيء وذهاب الضوء (فرط حساسية للضوء) وذهاب الصوت (فرط حساسية للصوت). كما أن حوالي 85% من مرضى الشقيقة من النوع الأول لا تحدث لديهم تسممة. أما النوع الثاني من الشقيقة فيترافق مع تسممة (كان يسمى سابقا الشقيقة التقليدية) حيث تحدث أعراض عصبية (تسمات) خفيف الصداع ويمكن أن تكون



الشكل 42.8

بعض التأثيرات الضائرة للملاحظة لدى إعطاء أدوية الجيل الأول من مضادات الهيستامين

H1

التوتري	العنفوي	الشقيقة	العائلية
يوجد	لا يوجد	يوجد	القصة العائلية
النساء أكثر بكثير من الرجال	الرجال أكثر بكثير من النساء	النساء أكثر بكثير من الرجال	الجنس
تحت الضغط النفسي	خلال النوم	مختلف	السوء
ثنائي الجانب ويشكل شريط حول الرأس	خلف أو حول أحد العينين	غالباً وحيد الجانب	الموقع
كليل، دائم، شاد	موجع، حاد ثابت	لبحر، حارق	الخواص والشدة
تستمر النبوة 30 دقيقة إلى 7 أيام	تستمر النبوة 15-90 دقيقة	تستمر النبوة 72-2 ساعة	المدة الزمنية
عدم تحمل مخيف للضوء والصجيج.	نعرق أمامي أو ثنائي الجانب. ترويح وجهي، انخفاض أنفي، دماغ تغيرات حليمية	نمسة بصرية، حساسية للضوء والصوت، مظهر شاحب، غثيان وإقياء	الأعراض المرافقة

الشكل 9.42

التشخيص التفريقي بين صداع الشقيقة والتوتري والعنفوي.

بصرية أو حسية وقد ترافق مع اضطرابات كلامية أو حركية. وفي غالب الأحيان تكون هذه الأعراض البادرية ذات طبيعة بصرية وتحدث قبل 20-40 دقيقة من بداية الصداع، وتدل النسبة على التشخيص عند 15% من المرضى الذين يعانون من صداع الشقيقة، وللصداع يحذ ذاته الطبيعة نفسها سواء سبق بالنسبة أم لا. تصاب النساء بالشقيقة بنسبة 3 أضعاف إصابة الرجال في كلا النوعين.

B. الأساس البيولوجي لصداع الشقيقة

التظاهرة الأولى لصداع الشقيقة المصوب بالنسبة هي التنبيط المعم للفعالية العصبية والمترافق مع انخفاض الجريان الدموي في أقصى القسم الخلفي من نصف الكرة المخية. يمتد نقص الإرواء تدريجياً نحو الأمام عبر سطح القشرة متوجهاً نحو المناطق المجاورة من الدماغ. ويترافق هذا التبدل الوعائي مع تغيرات وظيفية: فعلى سبيل المثال، تبدي مناطق نقص التروية استجابة شاذة للتغيرات الحاصلة في الضغط الجزئي للثرياني CO_2 . يستمر نقص التروية خلال فترة النسبة ويتحسن مع حدوث الصداع، ويعد يحدث فرط الإرواء، لا يحدث نقص إرواء في الشقيقة غير المترافقة مع نسبة. أما سبب الصداع في نمطي الشقيقة فقد يكون التوسع الثرياني داخل أو خارج القحف، حيث يؤدي هذا التوسع إلى تحرر جزيئات فعالة عصبياً مثل المادة P (Substance P).

C. المعالجة العرضية لصداع الشقيقة الحاد

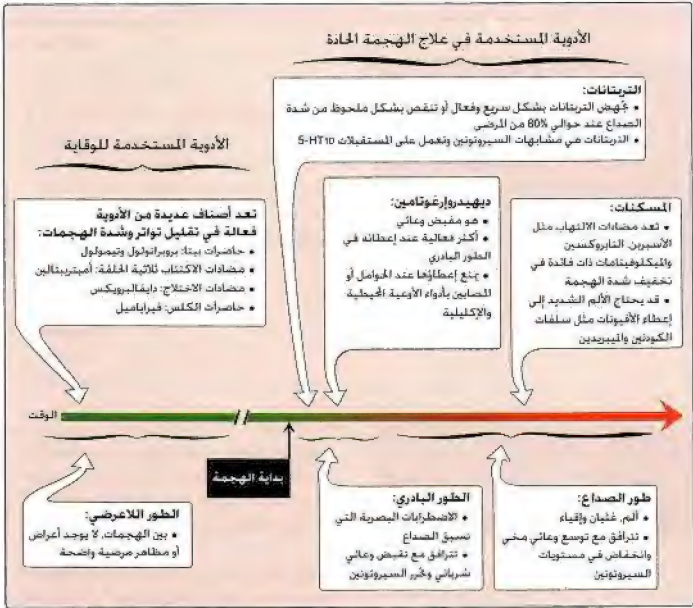
يمكن أن تقسم المعالجة إلى قسمين: معالجة غير نوعية (عرضية) وأخرى نوعية، وتضم المعالجة غير النوعية المسكنات مثل مضادات الالتهاب الأستيرويدية ومضادات القيء مثل Prochlorperazine، بينما يحتفظ بالأفيونات كمعالجة إسعافية متقدمة عندما تفشل الأدوية في معالجة نوبة الشقيقة الشديدة. أما المعالجة النوعية فتتضمن دواءين هما: التريبتانات Triptans والديهيدروإرغوتامين Dihydroergotamine وكلاهما مثابه لمستقبلات 5-HT_{1B}، وقد افترض أن تفعيل هذه المستقبلات يقود إلى التنبيط الوعائي أو إلى تثبيط تحرر الببتيدات العصبية الانتهاية. ويفضل معظم المرضى التريبتانات على مشتقات الإرغوت، وذلك على الرغم من ارتفاع ثمنها.

1. **التريبينات triptans:** تضم هذه العائلة من الأدوية السوماتريبتان Sumatriptan، والتاراتريبتان Naratriptan، والريزاتريبتان Rizatriptan، والإليتريبتان Elterip- tan، والألوتريبتان Almotriptan، والفروفاتريبتان Frovalriptan، والزولميتريبتان Zol- mitriptan. تخفض هذه الأدوية بفعالية وسرعة كبيرة نوبة الصداع أو تنقص من شدتها بشكل ملحوظ وذلك عند 70% من المرضى. التريبينات هي من مشابهاة السيروتونين وتعمل على نوع من مستقبلات السيروتونين يوجد في الأعصاب المحيطية الصغيرة والتي تعصب الأعوية داخل القحف، إن معدل حدوث كل من الغثيان (الذي يحدث عند المعالجة بالدايهدروإرغوتامين) والتقيؤ الوعائي (الناتج عن الإرغوتامين: انظر أدناه) قليل عند استخدام التريبينات وبشكل خاص الريزاتريبتان والزولميتريبتان. يعطى السوماتريبتان حقناً تحت الجلد أو داخل الأنف أو عبر الطريق الفموي. [ملاحظة: تغطي جميع الأدوية الأخرى عبر الفم]. يبدأ تأثير الدواء المحقون خلالياً (والمستطب لعلاج الصداع المنقودي) بعد حوالي 20 دقيقة، مقارنة مع حوالي الساعتين عندما يعطى عبر الفم. يملك الدواء فترة تأثير قصيرة، حيث يقدر عمره النصفى الإطراحي بحدود الساعتين. يماود الصداع من جديد بعد أخذ جرعة واحدة خلال فترة 24 إلى 48 ساعة، ولذلك تكون الجرعة الثانية فعالة في إجهاض نوبة الصداع عند معظم المرضى. إن كلا من الريزاتريبتان والإليتريبتان أكثر فعالية بشكل طفيف من السوماتريبتان (الدواء النموذجي) بينما يتحمل المرضى كلا من التاراتريبتان والألوتريبتان بشكل أفضل. الفروفاتريبتان هو التريبين الأكثر تأثيراً وعمره النصفى أكثر من 24 ساعة. تختلف استجابة الشخص باختلاف التريبينات، ومن الضروري تجربة أكثر من دواء واحد قبل التوصل إلى المعالجة الناجحة. سجلت حالات من الارتعاج الواضح في ضغط الدم والحوادث الوعائية مع استعمال التريبين. ولذلك يجب أن لا توصف التريبينات للمرضى الذين لديهم عوامل خطورة قلبية وعائية قليل تقييم وضع القلب.

2. **داي هيدروإرغوتامين Dihydroergotamine:** وهو دواء مشتق من الإرغوتامين، يعطى حقناً وريدياً وله فعالية مشابهة لتلك التي يتمتع بها السوماتريبتان، ولكن الغثيان هو تأثيره الضائر الأكثر شيوعاً.

D المعالجة الوقائية

تستطلب المعالجة الوقائية عندما تحدث الهجمات لمرتين أو أكثر خلال الشهر الواحد أو عندما يكون الصداع شديداً أو عندما تشاهد علامات عصبية خطيرة، بعد البروبرانولول الدواء المختار. وقد ظهرت في الآونة الأخيرة فائدة للنادولول في المعالجة الوقائية. الأدوية الأخرى المستخدمة في المعالجة الوقائية للشقيقة الشديدة والناكسة والمعدة مذكورة في الشكل 10-42.



الشكل 10.42

الأدوية الفعالة في العلاج والوقاية من صداع الشقيقة.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

142. داي هيدروإرغوتامين:

- سبب توسعاً وعائياً.
- يمارس تأثيره بالارتباط مع مستقبلات الإرغوتامين.
- يقيد في معالجة صداع الشقيقة الحاد.
- يقيد في المحافظة على مقوية العضلة الرحمية أثناء الحمل.
- يملك تأثيرات مشابهة لتلك التي يتمتع بها التروبيروسايد.

242. يشكو ريان سفينة عمره 48 سنة من الأرجية الفصلية. أي من

الأدوية التالية يستطب لعلاجه:

- Cyclizine.
- Doxepin.
- Doxylamine.
- Hydroxyzine.
- Fexofenadine.

342. أي من الجمل التالية صحيح حول مضادات الهيستامين H₁:

- أدوية الجيل الثاني خالية نسبياً من التأثيرات الجانبية.
- تعد أدوية الجيل الأول الخيار الأول للبدء بالعلاج بسبب استخدامها الآمن والمثبت من خلال دراسته لفترة طويلة.
- لا يتأثر التناسق الحركي اللازم لقيادة المركبات عند استخدام أدوية الجيل الأول.
- تستعمل مضادات الهيستامين H₁ في علاج التاق الحاد.
- يعبر كل من أدوية الجيلين الحاذق الدماغى الدموى بسهولة.

442. أي من الأدوية التالية يمكن أن يسيء بشكل كبير للقدرة على

قيادة المركبات؟

- Diphenhydramine.
- Ergotamine.
- Fexofenadine.
- Ranitidine.
- Sumatriptan.

الجواب الصحيح: C. يعمل الإرغوتامين عبر إيقاف التوسع الوعائى داخل الفخفى والذي يلعب دوراً مهماً في صداع الشقيقة. وأحد الاختلالات الناتجة عن زيادة جرعتهم هو التقيض الوعائى الذي يؤدي إلى تقيض تروية تشينجى. تتداخل قلويدات الإرغوت مع المستقبلات الأدرينالية واليونانينية والسيروبونينية ولا تستطع عند الحوامل بسبب إدخالها للتقيض الرحمى والإجهاض. يستعمل التروبيروسايد لعلاج التقيض الوعائى الناتج عن زيادة جرعة الماي هيمز إرغوتامين.

الجواب الصحيح: E. يمنع إبطاء الجيل الأول من يضادات الهيستامين H₁ لعلاج اللاطمى وغيرهم من الحعال الذين يتطلب عملهم بقطعة ناعمة ينصح بإتطاء الفيكسوفينادين عند مثل هؤلاء العاملين بسبب انخفاض قدرته على إحداث الدوسن والتعاس.

الجواب الصحيح: A. تفضل مضادات الهيستامين H₁ من الجيل الثاني على الجيل الأول لأنها خالية من التأثيرات الجانبية نسبياً. بشأن الأداء أثناء القيادة مثلاً عند إعطاء أدوية الجيل الأول يفقد الأدرينالين وليست مضادات الهيستامين علاجاً مقبولاً في حال حدوث التاق الحاد. تعبر أدوية الجيل الثاني الحاجز الدماغى الدموى بسهولة وأقل من جهور أدوية الجيل الأول.

الجواب الصحيح: A. يتسبب Diphenhydramine التعاس وينسب للتعكس الخلابة ولذلك يمنع إعطاؤه للسائقى المركبات الألية. الأدوية الأخرى ليس لها نفس التشكل.

١. نظرة عامة

يهدف علم السموميات إلى توصيف التأثيرات الضائرة للمواد الكيميائية وعلاقات جرعة-استجابة المرتبطة بها وذلك من أجل حماية الصحة العامة. يعرف علم السموميات بأنه دراسة التأثيرات الضائرة للمواد الكيميائية على العضويات الحية. ويعبر مصطلح السمية toxicity عن القدرة المتأصلة للمادة الكيميائية على إحداث الأذى. ولذلك، فإن جميع المواد الكيميائية، بما فيها الأدوية، تملك درجة ما من السمية. لقد تم توثيق ذلك لأول مرة من قبل الطبيب Paracelsus (1493-1541) الذي كتب "جميع السموم هي سُموم؛ ولا يوجد أي مادة غير سامة. الجرعة الصحيحة تفرق الدواء عن السم." لقد تمت مناقشة التأثيرات الضائرة للأدوية العلاجية في الفصول السابقة ولذلك ظن يعاد ذكرها هنا، وإنما سيتم تقديم أمثلة عن مواد كيميائية لادوائية وأدوية غير مشروعة لها أهمية عامة، إضافة إلى تقديم بعض المبادئ في السموميات.

٢. الأفعال السمية للمواد الكيميائية

يمكن للمواد الكيميائية في البيئة أن تصيب الجلد و/أو تمتص بعد بلعها أو استنشاقها. تنتوز هذه المواد الكيميائية الخارجية إلى أعضاء متنوعة حيث تستقلب إلى نواتج أقل أو أكثر سمية من المادة المتناولة (الشكل 48-1). تتداخل المركبات الأصلية أو مستقلباتها مع جزيئات ضخمة مؤدية إلى تأثير سمي.

A. أنسجة مستهدفة مشتركة

يمكن أن يتأثر أي نسيج أو عضو في الجسم بسم كيميائي، وفي الواقع فإن معظم المواد الكيميائية تؤثر بشكل ضائر على أكثر من نسيج. إلا أن الرئتين (مدخل الغازات والأيخسة والجزيئات التي يمكن استنشاقها)، والكبد (مدخل المواد الكيميائية المتناولة غير الفم)، والأنسجة ذات الجريان الدموي العالي كالدماء والكلى، هي الأكثر تأثراً بالسموم الكيميائية. كما أن القلب حساس لأي اضطراب في المعاللات الشاردية ناجم عن السموم.

B. تأثيرات غير انتقائية

يؤدي التعرض لبعض المواد الكيميائية كالمركبات الأكلالة إلى تخريش موضعي و/أو تأثيرات كآوية غير ذات طبيعة لانتقائية وتحدث حينها يحدث التعرض. تتضمن الأمثلة التعرض للمواد شديدة القلوية أو الحمضية التي تؤدي إلى الأذى من خلال مسخ الجزيئات الكبيرة، كالبروتينات، وتشطط الروابط الكيميائية الضرورية لتعمل الجزيئات الحيوية.



الشكل 143

التعرض والامتصاص والتوزع وآليات تأثير السموم

C. تأثيرات انتقائية

العديد من المواد الكيميائية تمارس أفعالها السمية من خلال التأثير على وظائف السبل الكيميائية الحيوية و/أو الجزيئات الكبيرة ضمن النسيج. مثلاً، إن الوارفارين (مبيد القوارض) يتدخل في تحويل ما-بعد-الترجمة الكبدية المعتمد على الفيتامين-K ليعمل كخثر محددة (ص 240). إن التأثيرات السمية الانتقائية للمواد الكيميائية تظهر عادة فقط بعد أن تمتص وتوزع في الجسم، على عكس التأثيرات اللانقائية التي تحدث عادة في مكان التعرض.

D. التأثيرات الأنية والمتأخرة

العديد من المركبات لها أفعال سمية تؤدي بسرعة إلى حدوث أعراض بعد التعرض. مثلاً، إن تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين إستراز بواسطة مبيد حشري فوسفاتي عضوي (كارباماثيون) سيؤدي بسرعة إلى حدوث أعراض فرط الأسيتيل كولين عند المشايك والموصلات العصبية المستقلة (ص 52). إلا أن العديد من المواد الكيميائية تسبب تأثيرات كاشنة تظهر حتى بعد عقود متعددة—مثلاً، يمكن للأسبيستوس المعطر أن يؤدي لتشكيل أذيات رئوية مهمة، كالسرطان، بعد 15-30 سنة من التعرض.

III. السموم المهنية وبعض السموم البيئية

A. المركبات الهيدروكربونية المهلجنة

الهيدروكربونات المهلجنة هي مركبات طيارة عادة، ويمكن أن يحدث التعرض بتناولها عبر الفم أو بالاستنشاق. وهي ذوابة في الشحم ويمكن أن تتجاوز الحاجز الدموي الدماغي، ومعظمها سيثبط الجملة العصبية المركزية إذا كان التعرض الحاد شديداً.

1. رباعي كلور الكربون: يمكن أن يتعرض الأشخاص لهذه المادة من خلال شرب الماء الملوث بها. يمكن أن يسبب الاستنشاق الضئيل لهذا المركب، حتى ولو كان عابراً، تخريشاً للمعينين والجهاز التنفسي وإفشاء وخيلاً وتخليطاً وسبباً ووهاء بسبب تثبيط الجملة العصبية المركزية (الشكل 43-2). يخضع رباعي كلور الكربون إلى تفعيل استقلابي يتواسطه إنسايتوكروم P450 لإنتاج الجذور الحرة التي تؤكسد مكونات خلوية أساسية. يمكن أن يحدث تعرض حاد غير فاضل في غضون عدة ساعات إلى عدة أيام مسبباً أذية كبدية وكلوية.

2. كلوروفورم: إن التأثيرات الضائرة المرافقة لتعرض للكلوروفورم مشابهة لتلك المشاهدة في التعرض لرباعي كلور الكربون. يمكن أن يحدث التعرض عن طريق الفم أو الاستنشاق، وقد تؤدي المستويات العالية إلى الغثيان والإقياء والدوخة والصداع والتخيل، الكلوروفورم يحبس الخلايا القلبية فيؤهب لحدوث اللانظميات الحرة بالكالسيوم الكالسيوم. الكلوروفورم سام للكبد والكلى بسبب تعميته الاستقلابي.

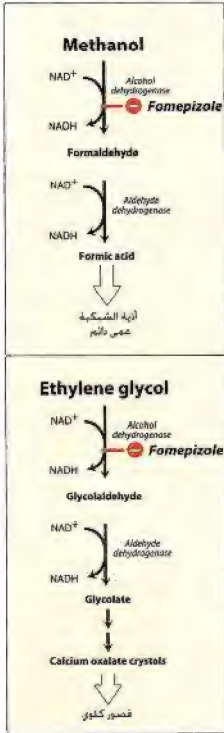
B. المركبات الهيدروكربونية الأروماتية

كما في الهيدروكربونات المهلجنة، فإن الهيدروكربونات الأروماتية تميل إلى أن تكون طيارة ويمكن أن يحدث التعرض من خلال الاستنشاق أو عن طريق الفم. يمكن أن يسبب التعرض الشديد الحاد تثبيطاً في الجملة العصبية المركزية ولانظميات قلبية من خلال تحسيس الخلايا القلبية للكالكالسيوم. إلا أن الخصائص السمية الأخرى يمكن أن تختلف بشكل كبير عن تلك التي للهيدروكربونات المهلجنة.



الشكل 2.43

التأثيرات الضائرة للهيدروكربونات المهلجنة



الشكل 3.43

استقلاب الميثانول والإيثيلين غليكول.

1. **البينزن:** إن نصف حالات التسمم البينزن تقريباً في أميركا تحدث من خلال تدخين التبغ. يسبب التعرض المزمن للبينزن عند الإنسان سميات في توليد مكونات الدم، أكثرها خطورة هي انعدام الحبيبات والايضاض—وخاصة الايضاض القوي العاد. يحدث التعرض باللامهني للبينزن كتجربة لاحتراق الوقود الأحفوري، كغازولين المركبات، واحتراق المياه الملوثة.

2. **التولوين:** إن انبعاثات السيارات هي المصدر الرئيسي للتعرض للتولوين في الهواء المحيط. أما التعرض الداخلي فيحدث باستعمال المنتجات المنزلية الحاوية على مواد مذيبة للشحيم شبيهة بالتولوين، وبعض الطلاءات والفنايل، وعلصات الأثاث. يمكن أن يسبب التعرض الحاد والمزمن للتولوين تليفاً للجذعة العصبية المركزية مع أعراض تتضمن التواء والهزع والرجفة وضعف الكلام والسمع والبصر. قد يؤدي التعرض المزمن أيضاً إلى درجة ما من أذية الكبد والكلىتين. وقد يحدث الموت في التعرض الشديد.

C. المواد الكحولية

1. **الميثانول (كحول الخشب) وإيثيلين غليكول:** إن هذه المواد الكحولية الأولية هي تسمية بحد ذاتها غير سمية، وتسبب بشكل رئيسي تركبها في الجذعة العصبية المركزية. إلا أن الميثانول والإيثيلين غليكول يتعرضان للأكسدة إلى نواتج سامة—حمض الفورميك في حالة الميثانول، وحمض الغليكوليك والغليكوكسيليك والأوكزاليك في حالة الإيثيلين غليكول. Fomepizole يثبط هذا السيل التأكسدي ويمنع تشكل المستقلبات السامة ويسمح للتركيب الكحولي الأصلي بأن يطرح عبر الكلية (الشكل 43-3). إن حدوث السميات والاختلاجات وفشل التنوية وهبوط الضغط، كل ذلك يقترح أن جزءاً كبيراً من الكحول الأصلي قد تم استقلابه إلى حموض سامة.

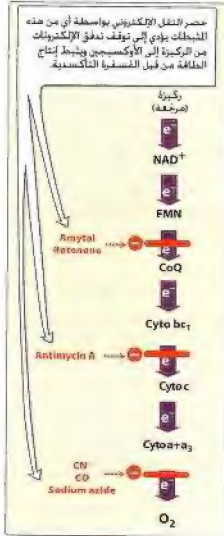
2. **أيزوبروبانول:** هو كحول ثانوي يستقلب إلى أسيتون بواسطة إنزيم alcohol dehydrogenase، الأسيتون لا يمكن أن يستقلب إلى حموض كربوكسيلية وبالتالي يسبب درجة محدودة من حموضات الدم والسمية.

D. المبيدات الحشرية

المبيدات الحشرية هي مجموعة كبيرة من المواد الكيميائية المدة لقتل العضويات التي يعتبرها المجتمع غير صحيحة، أو مزعجة، أو مخرجة، وبالرغم من أن استعمالها مقبر للجدل غالباً، فإن لها تأثير على الصحة العامة من خلال إنقاص الأمراض التي تسببها الحشرات المنزلية، كالعمى الصفرى والملاريا، ولها فائدة في زيادة الإنتاج الزراعي. تشمل المبيدات الحشرية بأنواعها الكثيرة في أنحاء العالم، وفيها يلي بعض المركبات الأكثر استعمالاً.

1. **الفوسفات العضوية والمبيدات الحشرية الكارباماتية:** تشكل هذه المواد مجموعتين كبيرتين من المبيدات الحشرية المستعملة في الولايات المتحدة وفي أنحاء العالم. وتؤثر تأثيرات سميتها عند امتصاصها من خلال تليط أسيتيل كولين إستيراز الذي يؤدي إلى تراكم الأسيتيل كولين.

2. **البايثريثريدات:** تمارس هذه المجموعة تأثيرها السام على التديتات والحشرات من خلال إطالة زمن فتح قنوات الصوديوم في الغشيتين العصبيتين المركزية والمحيطية. وتتضمن أمراض السمية فقدان التناسق الحركي والرجفة والتخليط واحساس بالحرق والكة. كما يمكن لهذه المركبات أن تعمل كمؤرجات جديدة وتفسية، ويمكن أن يؤدي التعرض إلى حدوث التهاب جلد بالتماس أو أعراض شبيهة بالربو. يحدث الموت عند الإنسان بسبب القصور التنفسي عادة، ولحسن



الشكل 4.43

مضبطات النقل الإلكتروني النوعية للمواقع.

الحظ، فإن الباربيتوريدات هي أكثر سمية للحشرات بسبب قدرة الأخيرة المحدودة على التخلص من هذه المركبات.

3. روتينون: تستخدم هذه المادة بشكل رئيسي كمبيد حشري وتطلى في العديد من المحاصيل الزراعية. وتعمل من خلال تثبيط أكسدة الشكل المرجع للتيكوتين أميد ثنائي النيكلويد (الشكل 43-4). تتضمن أعراض التسمم الغثيان والإقياء والاختلاجات وتحدث الوفاة في التعرض الشديد.

E. مبيدات القوارض

خلافا للمبيدات الحشرية، التي تطلى عادة بواسطة الرش، فإن مبيدات القوارض تستعمل عادة على شكل طوم صلبة تتناولها القوارض. تتمثل الأخطار على الصحة العامة في تناول هذه المادة من قبل الإنسان إما بشكل عرضي أو بنية الانتحار. إن مضادات القوارض الأكثر استعمالا هي مضادات التخثر كالوارفارين.

F. المعادن الثقيلة

المعادن الثقيلة التي لها أهمية من وجهة نظر الصحة العامة هي الرصاص والزرنيخ والكالسيوم، وجميعها تمارس تأثيراتها السمية من خلال ارتباطها بمجموعات وظيفية محددة في جزيئات كبيرة مهمة في الجسم، فتعمل وظيفتها. تتضمن هذه المجموعات الوظيفية مجموعات الهيدروكسيل ومجموعات حمض الكاربوكسيل ومجموعات السلفهيدريل ومجموعات الأمين. يمكن أن يعالج الاتسمام بالمعادن الثقيلة بواسطة أدوية تسمى الخاليات chelators (ص 536) التي تشكل معقدات مع المعادن وتمنع أو تعكس ارتباطها بالجزئيات الكبيرة في الجسم. التعرض الحاد لمستويات عالية من المعادن الثقيلة نادر في الولايات المتحدة وهو عادة محصور في التعرض المهني، ويؤدي التعرض الحاد عادة إلى تأثيرات آكلية لانتقائية. أما التعرض المزمن لمستويات قليلة من هذه العناصر السامة فهو الأكثر انتشارا والأكثر أهمية من وجهة نظر الصحة العامة.

1. الرصاص: الرصاص متوفر في كل مكان الطبيعة. أما مصادر التعرض فهي الطلاءات القديمة وماء الشرب والتلوث الصناعي والغذاء والفبار الملوث. إلا أنه مع التخلص من رصاصي إيثيل الرصاص في الغازولين خلال منتصف الثمانينات من القرن الماضي في الولايات المتحدة فقد تم إنقاص التعرض البيئي للرصاص العضوي، ويحدث معظم التعرض المزمن للرصاص بأصلاح الرصاص اللاعضوية كتلك الموجودة في الطلاء المستعمل في المنازل الشديدة قبل 1978. من المعروف وجود اختلافات في دقة امتصاص الرصاص، حيث يمتص البالغون حوالي 40 بالمائة، وتكون الأشكال اللاعضوية من الرصاص في البداية في الأنسجة الرخوة ويعد توزيعها ببطء أكثر إلى العظم والأسنان والشعر. إن معظم الرصاص سينقل في النهاية إلى العظم حيث يمكن كشفه هناك بأشعة إكس. يبلغ العمر النصفي للرصاص في الدم حوالي شهر إلى شهرين، بينما يبلغ عمره النصفي في العظم 20-30 عاما. التعرض المزمن للرصاص يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات خطيرة على نسج متعددة.

h. الجملة العصبية المركزية: يطلق على تأثيرات الرصاص على الجملة العصبية المركزية اعتلال الدماغ بالرصاص، تتضمن الأعراض الصداع والتخلف واضطراب التناسق الحركي والأرق والتعب وضعف التركيز. ومع تطور المرض، يمكن أن تحدث اختلاجات وسبات، الوفاة نادرة الحدوث نظرا لإمكانية



الشكل 5.43

التأثيرات الضائرة للسمم بالرصاص

معالجة الانسمام بالرصاص بالمعالجة الخالية. الأطفال هم أكثر استعداداً من البالغين للإصابة بالتأثيرات العصبية المركزية للرصاص. كما تبين أن مستويات الرصاص في الدم البالغة 20-50 مكغ/دل عند الأطفال تنقص مستوى الذكاء مع غياب الأعضاء الأخرى. ويقدر بأن تسعة بالمئة من الأطفال في الولايات المتحدة قد يكون لديهم مستويات من الرصاص في الدم تتجاوز 10 مكغ/دل.

h. الجهاز الهضمي: إن تأثيرات الرصاص على السبيل الهضمي لها مظاهر متنوعة وغالباً ما تدفع بالشخص إلى طلب المساعدة الطبية. تتضمن الأمراض الباردة حصى الانزعاج والإمساك (وأحياناً الإسهال). أما التعرض الشديد فقد يسبب تشنجات معوية مؤلمة (الشكل 48-5)، ويمكن تخفيف الألم بشكل فعال بتسريب غلوكونات الكالسيوم.

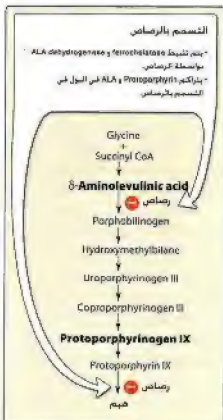
e. الدم: يمتلك الرصاص تأثيرات معقدة على مكونات الدم، حيث يؤدي إلى فقر دم ناقص الصباغ صغير الكريات كنتيجة لقصر حياة الكرية الحمراء وتعطيل اصطناع الهيم. يبطئ الرصاص العديد من الإنزيمات المشاركة في تركيب الهيم فيزيدي المستويات الدموية لـ protoporphyrin IX و aminolevulinic acid و مولد الكوبروبورفيرين (الشكل 48-6)، وإن ارتفاع المستويات الدموية والبولية لهذه المركبات الوسيطة يمكن أن يساعد في تشخيص الانسمام بالرصاص، يفرض أن مستويات الرصاص في الدم أكبر من 25 مكغ/دل، ودون هذا المستوى لا يمكن ملاحظة ارتفاع مستويات مركبات الهيم الوسيطة، إلا أن مستوى الذكاء يتأثر عن الأطفال.

2. الزئبق: التعرض لمركبات الزئبق يسبب مخاوف صحية حيث أن أشكاله المختلفة تنتشر في البيئة التي يعيش فيها الإنسان نتيجة الصناعات والتجرب الطبيعي من المحيطات والقشرة الأرضية ومن خلال حرق الوقود الأحفوري. يمكن أن يتعرض الإنسان إلى ثلاثة أشكال من الزئبق.

a. الزئبق المتصري: إن التعرض الانسمامي للزئبق المتصري يحدث عادة في البيئة المهنية التي يتم فيها استنشاق الأبخرة، تتضمن أعراض الانسمام بالزئبق العضوي: الرجفة، الاكتئاب، فقدان الذاكرة، انخفاض المهارات اللفظية، والتهاب الكلىتين. أما المستويات العالية من الزئبق العضوي فهي آكلة وتسبب سمية لانتقائية في الجهاز الرئوي.

b. أملاح الزئبق اللاعضوية: التعرض لأملاح الزئبق اللاعضوية، ككلور الزئبق، يؤدي إلى تأثيرات صحية ضائرة، ويحدث عادة في الظروف المهنية. الأملاح اللاعضوية هي آكلة عادة ويمكن أن تخرب مغطاة الفم إذا تم تناولها. كما قد تحدث الأذية الكلوية أيضاً خلال عدة ساعات بعد التعرض. ومن غير الشائع أن يحدث التعرض الخطير للأشكال اللاعضوية من الزئبق في البيئة العامة.

c. الزئبق العضوي: هو كل شكل من أشكال الزئبق يحتوي على الأقل على رابطة تكافؤية واحدة مع ذرة كربون. الأشكال العضوية للزئبق تميل لأن تكون أكثر ذوباناً في الدهون، وأقل إيذاءً، من الأملاح اللاعضوية، ولذلك فإنها تخضع لامتصاص أكبر بعد تناولها (بشكل رئيسي مع الطعام الملوث بميثيل الزئبق، وخاصة السمك). تسبب المستويات العالية من الزئبق العضوي أعراضاً قد تظهر بعد تناولها بعدة أيام إلى عدة أسابيع، وهي ذات طبيعة عصبية بشكل رئيسي، كالاضطرابات بصرية والتشنج والهزج ونقص الحس والتدهور العقلي



الشكل 5.43

التأثيرات الضائرة للسمم بالرصاص على الاصطناع الجيوي للهيم.

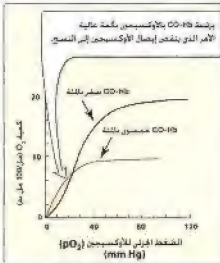
والرجفة العضلية واضطرابات الحركة، وقد يحدث الشلل والموت في التعرض الشديد، يمكن أن يشخص التسمم بالزئبق العضوي عند كبار السن خطأ على أنه داء باركنسون أو داء ألزهايمر. وبالرغم من أن كل أشكال الزئبق سمية للجنين فإن الزئبق العضوي هو الأكثر خطورة عليه لأنه ذائب في الشحوم ويمكنه عبور المشيمة.

3. **الكاديوم**، إن التعرض للكاديوم عند الإنسان يحدث من خلال تناوله عبر الفم أو استنشاقه. ويتعرض الناس على نطاق واسع للكاديوم عبر تناول طعام ملوث به، حيث تأخذ النباتات من الأسمدة، وعبر الترسيب الجوي، يحدث التعرض الاستنشاقي عادة في الظروف المهنية، إلا أن التعرض للمستويات الضئيلة يحدث بسبب حرق الوقود الأحفوري الذي يطلق الكاديوم إلى البيئة. تدخين السجائر هو مصدر للكاديوم أيضا. ويستعمل الكاديوم بشكل كبير في العديد من الصناعات، ويعتبر التلوث البيئي من هذه المصادر مصدر قلق رئيسي، إن امتصاص الكاديوم بعد تناوله ضئيل، وتوافره الحيوي يقارب الخمسة بالمئة. أما عند استنشاقه فيمتص 10-40 بالمئة من الجرعة، معظم الكاديوم في الجسم سيتوزع في آخر المطاف في الكبد والكلى، كنتيجة لارتباطه بـ metallothionein، العمر النصفي للكاديوم هي حوالي 30-10 سنة. يمكن للكاديوم أن يؤثر على كثير من النسيج، ولكن سميته الرئيسية تظهر في الكلى والكلى والبرثة.

G. الغازات والجزئيات القابلة للاستنشاق

من المواد الكيميائية التي يمكن استنشاقها: الغازات والمواد الصلبة والعضويات aerosols. وإن بعض المواد الكيميائية التي تستطيع الوصول إلى الأنساج يمكن أن تمتص بسرعة وتتوزع في أنسجة أخرى. بعض الجزئيات الأخرى يمكن أن تعلق في الأنساج وتسبب تأثيرات سمية موضعية خطيرة بدون أن تمتص إلى مجرى الدم.

1. **أحادي أوكسيد الكربون**، هو غاز عديم اللون والرائحة والطعم، ولذلك فيعتبر على الإنسان إن يكتشفه بدون وجود كاشف خاص له، وهو ناتج طبيعي لاحتراق المواد الكربونية. ومن المصادر الطبيعية لهذا الغاز المركبات والأفران ذات التفتوية السميكة والوقود ومدافن العطب والكبروسين ومشواة الفحم. بعد الاستنشاق، يرتبط أحادي أوكسيد الكربون بسرعة مع الهيموغلوبين فينتج كاربوكسي هيموغلوبين. إن ألفة الارتباط أحادي أوكسيد الكربون بالهيم أقوى بـ 230-270 مرة من ألفة الأوكسيجين، ولذلك فحتى التراكيز القابلة من أحادي أوكسيد الكربون في الهواء يمكنها أن تسبب تراكيز مهمة من الكاربوكسي هيموغلوبين. كما أن أحادي أوكسيد الكربون المرتبط يزيد ألفة الهيموغلوبين إلى الأوكسيجين في المواقع الأخرى الرابطة للأوكسيجين. إن هذا الارتباط ذي الألفة العالية للأوكسيجين يمنع تحرير الأوكسيجين إلى الأنسجة، فينقص إقبال الأوكسيجين إليها (الشكل 7.43). إن أعراض الانسمام بأحادي أوكسيد الكربون تتماشى مع نقص الأوكسجة ويبيد كل من الدماغ والقلب والجهاز التنفسي الكلى نحو ذلك، وتتضمن الأعراض الصداع والزلزلة التنفسية والميل إلى الغم والنعاس والتخليط، ويمكن أن يسبب التعرض الشديد الاختلاجات والسهبات والموت، يتضمن تدبير النقص التسمم بأحادي أوكسيد الكربون إزالة مصدر الغاز بسرعة وتطبيق الأوكسيجين بنسبة 100% بواسطة قناع وجه (من النوع الذي لا يسمح بإعادة استنشاق هواء الزفير) أو بواسطة أنبوب داخل الرغامى، وقد تستطب المعالجة بالأوكسيجين ذي الضغط العالي عند مرضى الانسمام الشديد.



الشكل 7.43

تأثير أحادي أوكسيد الكربون على ألفة الخضاب نحو الأوكسيجين.

CO-Hb = carbon monoxyhemoglobin

الترياق	السّم أو المتلازمة
<i>N-Acetylcysteine</i>	Acetaminophen
<i>Physastigmine</i>	محاربات الكولين
<i>Flumazenil</i>	Benzodiazepine
أوكسيمون (د) حجرة عالية السفطا	لحادي أوكسيد الكربون
1) <i>Amyl nitrite</i> 2) <i>Sodium nitrite</i> 3) <i>Sodium</i> <i>thiosulfate</i>	Cyanide
<i>Digoxin immune</i> <i>Fab</i>	<i>Digitalis</i>
<i>Fomepizole</i>	Methanol Ethylene glycol
<i>Protamine sulfate</i>	Heparin
<i>Dimercapto-</i> <i>succinic acid</i>	Lead الرصاص
<i>Dimercaprol</i>	Mercury الزئبق Arsenic الزرنيخ Gold الذهب
<i>Methylene blue</i> أزرق الميثانول	Methemoglobinemia
<i>Naloxone,</i> <i>nalmefene,</i> <i>or naltrexone</i>	Opiates أفيونات
1) <i>Atropine</i> 2) <i>Pralidoxime</i>	الفوسفات العضوية الكاربامات عاز الأعصاب

الشكل 8.49
ترياقات شائعة

2. **السيانيد:** حائلاً يمتص هذا الغاز إلى داخل الجسم فإنه يمتازع بالارتباط مع الكثير من الإنزيمات المعدنية فيمطلها. تحدث السمية الرئيسية كنتيجة لتعطيل إنزيم سايتوكروم أوكسيداز (سايتوكروم a_3) مما يؤدي إلى تثبيط التنفس الخلوي. ولذلك، فعلى بوجود الأوكسيجين فإن النسيج الذي تستهلك الأوكسيجين بشكل كبير، كالدماع والقلب، ستتضرر. وقد يحدث الموت بسرعة نتيجة توقف التنفس مركزياً. يمكن معالجة النسمم بالسيانيد بترياقات خاصة (ص 277).

3. **السيليكا:** السيليكوز Silicosis هو ربما أقدم داء مهني معروف، ويتعرض لخطر الإصابة به بشكل خاص العمال في المناجم وورشات سبك المعادن ومواقع تشييد الأبنية وقطاعات الأحجار. السيليكوز هو داء رئوي مترقي ينجم عن التليف ثم غالباً انتفاخ الرئة، وهو حالياً غير قابل للشفاء والإنذار غالباً سيئ، ولكن الداء الناجم عن التعرض الخفيف لا ينتهي دائماً بالموت أو الإضعاف.

4. **الأسبستوس:** إن الخطر الأكبر الذي يشكله الأسبستوس على الصحة العامة ذوو هو الأذية الرئوية الناجمة عن استنشاق الألياف، حيث يبقى بعضها في الاستنساخ الرئوية بشكل دائم. هناك ثلاثة أمراض هي الأكثر ارتباطاً بالتعرض للأسبستوس: الأسبستوز والميزوثيليوما وسرطان الرئة. إن أعراض هذه الأمراض قد لا تظهر قبل 15-30 سنة من التعرض للأسبستوس. الأسبستوز داء رئوي مزمن يتميز بتليف في الرئة وتليف أو تكلس في الجنب. تتضمن الأعراض الأولية زلة تنفسية قد تتطور نحو سعال شديد وألم صدري. الأسبستوز هو داء مترقي وليس له شفاء. وقد يكون مميتاً. الميزوثيليوما هي سرطان نادر يحدث عادة في جدار الصدر (بالرغم من أنه قد يظهر في جوف البطن) والتي يبدو أنها تجمع عن الأسبستوس فتتكاثر. المرض الأول عادة هو الألم في جوار الآفة. وتحدث الزلة التنفسية والسعال عادة في الميزوثيليوما الجنبية. عادة لا يعيش المرضى أكثر من سنتين بعد التشخيص. وفي جميع الآفات الناجمة عن الأسبستوس تكون المعالجة عرضية وداعمة بشكل كبير.

IV. الترياقات

هناك ترياقات كيميائية محددة مضادة لتسمم يحدد قليل فقط من المواد الكيميائية (الشكل 8.49). وفيما يلي أمثلة عن إستراتيجيات استعمال ترياقات كيميائية محددة، مع مثال عن كيفية إعطائها.

A. المعاكسة الدوائية للفعل السام

الأثروبين هو معاكس مستقبل موبسكاريني يستعمل كترىاق للانسداد ببعضادات الكولين إستراز (ص 85)، ويعمل من خلال حصر وصول الأسيتيل الفائق إلى المستقبلات الموبسكارينية.

B. تسريع نزع سمية المادة السامة

تسبب الجرعات العالية جداً من الأسيتامينوفين تضرراً كبيراً كنتيجة لتفعيله الاستقلابي بواسطة الساييتوكروم P450. فإذا أعطى N-acetylcysteine فإنه سيحل محل الغاوتاتيون بالارتباط بالمستقبلات المتفاعلة للدواء وتعطيلها. وحتى يكون N-acetylcysteine فعالاً يجب أن يعطى باكراً قدر الإمكان (خلال 8-10 ساعات من تناول الأسيتامينوفين).

C. تأمين وجهة بديلة

تتم معالجة التسمم بالسيانيد على خطوتين، تعلى نترات الصوديوم لتحريض أكسدة الهيموغلوبين إلى ميثيموغلوبين الذي يمتلك ألفة ارتباط أكبر نحو السيانيد فينتج سيان ميثيموغلوبين. كما يمكن استعمال أميل نترات لهذه الغاية أيضاً، الخطوة الثانية هي تسريع نزع السمعة من السيانيد، حيث تعطى ثيوسلفات الصوديوم لتسريع إنتاج الثيوسلفات التي هي أقل سمية من السيانيد وتطرح بشكل أسرع عبر البول. أما عند المرضى الذين تعرضوا لاستنشاق دخان مع تسمم بالسيانيد فينبغي عدم تحريض تشكيل ميثيموغلوبين إلا إذا كان تركيز كاربوكسي هيموغلوبين أقل من 10 بالمئة، وإلا فستصبح سعة الدم الحاملة للأوكسجين منخفضة جداً.

D. إنقاص التفعيل الاستقلابي

يعتقد أن سمية الميتانول ناجمة عن حمض الفورميك الذي يتم إنتاجه باستقلاب الميتانول بواسطة إنزيم ديهيدروجيناز الكحول، ويعتبر Fomepizole تريباقاً للميتانول لأنه يثبط هذا الإنزيم (الشكل xx.49). إن إنقاص سرعة استقلاب الميتانول يؤدي إلى نقص معدل إنتاج حمض الفورميك، مما يحمي المريض من التأثيرات السمية لحمض الفورميك.

E. استعادة الوجهة المتبدلة

إن إنزيم أسيتيل كولين إستراز الذي يتم تثبيطه بالفسفرة بواسطة مركبات الفوسفور العضوي يمكن غالباً تفعيله بواسطة الترياق Pralidoxime (من ص 62).

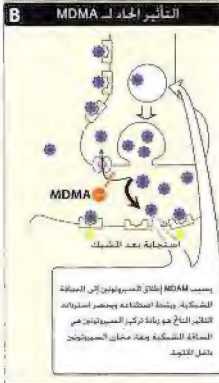
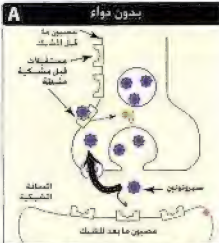
F. الخالبات

الخالبات chelators هي أدوية تشكل روابط تشاركية مع المعادن موجبة الشحنة، فيطرح بعدئذ المعقد خالب-معدن في البول وهذا يسهل بشكل كبير إخراج المعادن الثقيلة، ولأسف فإن الخالبات ليست نوعية للمعادن الثقيلة، إذ غالباً ما يتم أيضاً جلب المعادن الأساسية كالزنك، كما أن لبعض الخالبات بحد ذاتها تأثيرات ضائرة خطيرة ولهذا فهي تستعمل في علاج الانسمام بالمعادن الثقيلة فقط عندما تكون فوائد المعالجة الخالبة تفوق الأخطار المرافقة لها.

1. Dimercaprol، يعرف أيضاً بـ Britian Anti-Lewisite، وهو أول خالب تم استعماله وذلك في الحرب العالمية الثانية كخالب لغاز الحرب الزرنيخي Lewisite، ويستعمل بحد ذاته لخلب الزئبق والزرنيخ، وبالمشاركة مع edetate calcium disodium لعلاج الانسمام بالرصاص، إنه غير فعال عبر الفم وإنما يعطى عادة داخل العضل، إن استعماله محدود بسبب قدرته على زيادة ضغط الدم وسرعة القلب.

2. Succimer، هو dimercaptosuccinic acid، وهو مشتق من Dimercaprol، ويتميز عنه بأنه فعال عن طريق الفم وأنه لا يرفع الضغط ولا يزيد سرعة القلب، قد يحدث ارتفاع في المستويات المصلية للإنزيمات الكبد خلال المعالجة. تمت الموافقة على استعمال الدواء لمعالجة الانسمام بالرصاص، وقد يكون فعالاً في جلب معادن أخرى أيضاً.

3. Edetate calcium disodium، يستعمل بشكل رئيسي لمعالجة الانسمام بالرصاص، وقد يستعمل في الانسمام بمعادن أخرى، إنه غير فعال عبر الفم ويعطى عادة بالطريق الوريدي أو العضلي. يجب استعمال ملح الكالسيوم ثنائي



الشكل 9.43

الآلية المقترحة لتأثير MDMA

الصوديوم لـ EDTA وذلك لمنع خلب الكالسيوم ونقصه من الجسم. يمكن أن يسبب هذا الدواء أذية كلوية وهي عكوسة إذا ما أوقف الدواء.

V. أدوية المصمم وأدوية الشارع

أدوية المصمم designer drugs هي مشتقات تركيبية لمواد تخضع للرقابة الفيدرالية، يتم صنعها بشكل مخالف للقانون في مخابر سرية بإدخال تغيير ضئيل على البنية الجزيئية لأدوية موجودة وذلك بهدف الاستعمال غير المشروع. ومعظم هذه المواد لها مفعول نفسي وتسبب اضطرابات بصرية، ولكنها ليست مهلصات حقيقية مثل Lysergic acid diethylamide - LSD.

Methylenedioxymethamphetamine A.

معظم أدوية المصممين التي في الشارع اليوم هي من مشتقات الأمفيتامين. methyl-enedioxymethamphetamine (MDMA) هو من أكثر تلك الأدوية شيوعاً، ويعرف باسم Ecstasy، وهو منه مركزي وله تأثير المخدرات. استعماله شائع عند الذين يحضرون الحفلات الصاخبة في الليل المتأخر ونوادي الرقص وحفلات البروليد.

1. **آلية التأثير:** التأثير الرئيسي لـ MDMA هو على العصبونات التي تتركب وتحرر الناقل العصبي السيروتونين. يسبب MDMA تحلل السيروتونين إلى المسافة المشبكية وينتبط تركيبه ويحصر استرداد (الشكل 9-8)، وحسيلة ذلك هي زيادة السيروتونين في المسافة المشبكية ونقصه في المخازن داخل الخلية. السيروتونين ينظم المزاج والشهية وحرارة الجسم، ولذلك فإن متعاطي MDMA سيعانون من تأثيرات سيروتونينية أكثر من الدوبامينية (سمية الأمفيتامينات، ص 121). تبدأ تأثيرات MDMA بالظهور خلال الساعة الأولى بعد تناول جرعة قوية ويستمر عادة 3-6 ساعات.

2. التظاهرات السريرية:

a. **القلبية الرئوية:** تتضمن تسرع القلب والزلة التنفسية وارتفاع الضغط، والتشنج الوعائي وارتفاع الضغط الرئوي واللاضطرابات والداء الصمائي واحتشاء القلب.

b. **العصبية:** توسع الحدقة، رأفة، رعشة الرأس، فرط الحرارة، خلل جنسي، اختلاجات، احتشاء دماغي، نقصوب الدوبامين والسيروتونين في المشبك مما قد يؤدي إلى تخرب العصبون بشكل غير عكوس. وملازمة السيروتونين وخاصة عند المشاركة مع أدوية سيروتونينية أخرى.

c. **النفسية:** يصنف معظم معاصري الـ Ecstasy شعوراً من الرفاهية والتفاعل الاجتماعي وشعوراً بالنعاطف والحيور والهاج والإحساسات البصرية واللمسية وأحياناً قلق، تؤدي المعاصرة المزمنة إلى أعراض الذهان (من التأثيرات الدوبامينية) وسلوكاً وسواسياً قهرياً.

d. **العظلية الهيكلية:** تتضمن الأعراض والمعلومات الشائعة حركات طحن في الأسنان وإحكام إغلاق الفم وزيادة انقباض العضلي الذي يؤدي إلى التشنج واختلال العضلات المخلطة.

e. **تظاهرات أخرى:** التيفاف وفقرط الدم شائعتان وكذلك الحماس الاستلابي مع الاستعمال المزمّن وفقرط الجرعة. إن نقص صوديوم الدم ذو أهمية سريرية لأن كلا من تعديد النجم الناجم عن زيادة تناول الماء، وزيادة الإدراة الناجمة عن تثبيط الهرمون المضاد للإدرار، قد يؤديان لنقص الصوديوم مما يهبط تحدث الاختلاجات والوذمة الدماغية.

3. **المعالجة:** إن علاج التناول المزمّن لـ MDMA هو علاج داعم. يعالج نقص الصوديوم اللاعرضي المحرض بـ MDMA بتحديد تناول السوائل. يمكن أن يعالج ارتفاع الضغط المفنأ بفيتروبروسايد أو فينثولامين. يعالج فقرط الحرارة بالتبريد الخارجي الهجومي بالماء الثلج والرداذ والمراوح. يعالج كل من القلق والهياج والاختلاجات بالديازينام.

B. γ -Hydroxybutyric acid (GHB)

أصبحت هذه المادة منتشرة بشكل واسع في نوادي الرقص الصاخب كمادة للمعاقرة بسبب قدرتها على إحداث حالة الحيور بسرعة. الانسجام السريع والتملأ والتأثير المتسمي له قد جعله دواء مرغوباً لدى مجرمي الاعتداء الجنسي. ويؤخذ عادة عبر الفم ويمتنع بسرعة وبشكل فعال عبر السبيل الهضمي. ويبدأ تأثيره بسرعة كبيرة، حيث يتم الشعور به في غضون 15 دقيقة ويبلغ الذروة بين 40-120 دقيقة.

1. **آلية التأثير:** إن أفعال GHB الخارجي يتواسطها بشكل رئيسي مستقبل $GABA_B$. الجرعات الضئيلة من الدواء تهه تركيب الدوبامين ولكنها تثبط إطلاقها مما يؤدي إلى تراكم الدوبامين في النهاية العصبية. وبالجرعات العالية يتم تحريض إطلاق الدوبامين. لهذه المادة تأثيرات أخرى يتواسطها جهاز الأفيون الداخلي مما يفسر الخصائص المؤلفة للحيور.

2. المظاهر السريرية

a. **القلبية الوعائية:** الاستعمال المزمّن لـ GHB قد يسبب مضاعفات قلبية رئوية كنقص الأكسجة وبطء القلب وهبوط الضغط وبطء التنفس والانظميات.

b. **التهمة العصبية المركزية:** تتضمن العيور في الجرعات المنخفضة والنوم العميق في الجرعات المعتدلة والسيات في الجرعات العالية. التأثيرات التنسية وققدان التثبيط الجنسي يجعلان هذه المادة شائعة عند مرتكبي الاعتداء الجنسي. من الشائع أيضاً حدوث الإهلاسات والهياج (خاصة عند الاستنارة) والاختلاجات والرمع العضلي وتلعثم الكلام.

c. **التنفسية:** معظم المفاقرين يصفون حالة من (الزهوة) والعبور والتفاعل الاجتماعي والتعاطف.

d. **أخرى:** تتضمن التظاهرات الفيزيولوجية الأخرى الإلأاب والإقياء وهبوط الحرارة.

3. **المعالجة:** إن معالجة التناول المزمّن لـ GHB هي معالجة دامة. أما عند المرضي الذين لديهم تثبيط في التهمة العصبية المركزية بسبب فقرط الجرعة فمن الضروري إجراء تثبيط من أجل حماية الطرق الهوائية وذلك نظراً لكثرة حدوث الإقياء، أما بطء انقلب الذي لا يستجيب على التثبيط فيجب أن يعالج بالأتروبين. وأما في معالجة مثلأزمة المسحب الشديدة فقد استعمل Pentobarbital بنجاح.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.40. طفل ذكر عمره ثلاث سنوات أُحضِرَ إلى قسم الإسعاف، وتقول والدته بأنه يبكي بشكل مستمر ولا يريد أن يلبس أو يأكل في الأيام القليلة الماضية، وأنه حركات أمعائه لم تكن منتظمة، حيث يعاني من إمساك في معظم الوقت وأحياناً يحدث إسهال وكثيراً ما يشتكي من ألم البطن. الطفل الآن ذو وعي مضطرب، ومن الصعب إيقاظه. الطبيب يستبعد وجود خمج وأميباب طليعية أخرى. وعند الاستجواب قالت الأم أن منزلها في حي قديم ولم يخضع لتجديد أو إعادة طلاء منذ أربعينيات القرن الماضي وأن الملاء تنفثد حول النفايات والأسماب. الطفل يتغذى لوحده ويتبول بشكل طبيعي، أي من السموم التالفة تتوقع أن يسبب تلك التأثيرات الشديدة لدى هذا الطفل؟

- A. الزئبق.
B. الرصاص.
C. الكاديوم.
D. غير ذلك.

الجواب الصحيح: B. التسميم بالرصاص أمر شائع بين الأطفال في المنزل، التسمية التي هي ملائمة قبل أن تتم إزالة الرصاص من الطلاءات. يمكن للرصاص أن يتسبب في أول مشيهم أن يتعلموا بسهولة غثاء الطلاء المائي على الرصاص وأن المشيوات العالية من الرصاص يمكن أن غثت الرصاص في الأغذية التي ذكرت في السؤال إضافة إلى اضطراب النمو والخلل في الدماغ والعيوب والشلل والتشنجات العصبية وغرق الموت بادر والصداع والتهابات والتهابات في الجهاز الهضمي. علاج جلد للرصاص السموت لإزالة تطهير العجالة الحالية Succimer علاج جلد للرصاص الزئبق أم مستخدمة عند هذه الفئة العمرية، الزئبق العضوي غير مؤثر عند بقاء، والاختلال في هذا العمر غير مؤثر في إصلاح الزئبق الحبيبية (كثير الزئبق) ولا للرصاص العضوي الكالموج في atherosclerosis الزئبق أيضاً علامات وأعراض كاضطرابات الحركة والرجمة. التسميم بالكاديوم يحمي عند تناول الطعام اللاتر وتسبب أذية كلوية وروحية، وكالهما غير مؤثر في هذا الفعل.

2.43 صانع ساعات جيب، عمره 41 عاماً، أُحضر إلى قسم الإسعاف بعد أن وجده مساعده فاقدًا للوعي على أرض ورشته. ويقول مساعده أن المريض اشكى من إحساس بالبرد في الثامنة صباحاً (حيث كانت التهيئة المركزية معطلة، وكانت الحرارة الخارجية 34°F) وأنه منذ الظهيرة كان يشك في صداع ونعاس وتقيؤ وغثيان. لاحظ الطبيب أن شتاء وأسرة أظفاره حمراء كالكرز. أي مما يلي هو السم الأكثر احتمالاً لأن يسبب هذه العلامات والأعراض؟

- A. أسيتاتوس،
B. سيانيد،
C. كلوروفورم،
D. أحادي أوكسيد الكربون.

فيديو الصحيح D بالرغم من أن ساعتني الساعات ولهن الآنق الزنر
يستخدمن الطلاء ككهرائي معرضون بنسكل أكبر للسبانية صعد
الكثير من حيلات الطلاء التي تستعمل فيها مركبات السبانية أملاً
سبانية الوتاجهم في هذا الرض بدو علامات كلاسكية للتصمم
أخاري أكسيد الكبريت كاشفت وأسرة الانقار المجرع كالنر والضعاف
والخلط والغبان والنعان ثم قعد الوضي تسلمة القصة للزينة
أيضاً على الأشعة بأن هذا الشخص قد يكون يستعمل مفرد Stereo
أو مسجل للزينة أيضاً وهذا يتناسق مع القصة أما الانضمام
الأسبستوس فإن أول تخاطمة له هي سرجان الزرة أو الميزابلو.
المزات المستفيدة من السبانية في تلك البيئة الفنية قد تتظاهر
بقعدان الوضي وصفاً وتخطيط ولكن الانضمام بالصبانية يضمن أيضاً
الانضمام بالزينة والتخطيط في المرات الأولى وصعوبة في الضيق وجداً
زري السبيل الباس عقد الشرائح والأطراف ثم تطور لاحقاً إلى منيات
عميق وموت الكبر فور يمكن أن يسبب الموجهة والتعد وقعدان الوضي
ولكنه لا ينبغي شغلني وأسرة الانقار حمرار كالكزور

أسئلة للدراسة (تتمة)

اختر الجواب الأفضل

الجواب الصحيح: D. الأتروبين مناسب عند هذا المريض الذي يعاني من أعراض تنمط مع التشنجه بالفوسفات العضوي (مبيد حشري، الاسم SLUDGE والذي يتألف من لعاب Salivation ودمع Lacrimation وقيء Uration وتعب Diaphoresis والإسهال الحركي الهضمي Gastrointestinal motility diarrhea والإقياء Emele يساعد على تذكر الأعراض والعلامات للسمية الكولينرجية. إن إعطاء درياق مضاد للكولين كالأتروبين سيسيطر على هذه الأعراض الموسكارينية. يمكن أن يستعمل الدرياق pralidoxime لمعالجة الأعراض التيكولينية كالتشنجات ارتعاشية يصيب العضلات الكاراميد. N-Acetylcysteine هو درياق لفرط جرعة الأسيتامينوفين ويعمل كمضاد جذر السلفهيدريل. تثيرات الصوديوم هي واحدة من مجموعة الدرياقات المستخدمة ضد السماتيد الأميل تثيرات تثيرات الصوديوم. وثيوسلفات الصوديوم Edate calcium disodium هو دواء خالب للمعادن الثقيلة كالرصاص

الجواب الصحيح: C. إن تسرع القلب وفرط الحرارة والتعرق وغيب الوعي هي علامات نموذجية لفرط جرعة الـ ecstasy. إن الحفلات الديوبسية وغيب أصوات الأمعاء وانخفاض إشباع الأوكسجين التبيط تنفسياً وانخفاض الضغط هي مؤشرات لفرط جرعة الأفيونات. المرضة تعاني غالباً من فرط جرعة أدوية متعددة

الجواب الصحيح: D. التشنجة التنفسي يترافق مع تناول GHB. هذا المريض لديه أعراض تترافق مع الانسحاب من GHB. الحيارات A و B و C جميعها يترافق مع فرط جرعة الـ ecstasy.

4.43. عامل مهاجر عمره 50 عاماً، أتى إلى قسم الإسعاف من العقل الذي يعمل فيه ويشكو من إسهال ودمع واقياء وتعرق. لاحظ الطبيب أنه يبدو قلقاً بشكل عام وتظهر تحزيمات ناعمة في عضلات أعلى الصدر إضافة إلى حدقات ديوسية. أي ترياق مما يلي يجب أن يتناوله أولاً؟

A. N-Acetylcysteine.

B. ثمرات الصوديوم.

C. Edate calcium disodium.

D. أتروبين.

4.43. فتاة عمرها 4 عاماً أحضرت إلى قسم الإسعاف ومعها ملائحة مكتوبة تقول (كانت تتناول ecstasy في حفل وفقدت الوعي). المريضة لا تزال فاقدة للوعي، وبسرعة القلب لديها 140 نبضة في الثانية والحرارة 103.5°F وضغط الدم 40/85 ملمز وإشباع الأوكسجين 86 بالمئة في هواء الغرفة والحدقتان ديوسيتان مع غياب أصوات الأمعاء وتعرق غزير. أي مما يلي ليس من التظاهرات السريرية لمريض الـ Seccstasy

A. تسرع القلب.

B. فرط الحرارة.

C. الحدقة الديوسية.

D. التعرق.

5.40. شاب عمره 23 عاماً أحضر إلى قسم الإسعاف فاقداً للوعي مع صديقته التي أخبرت الطبيب بأنهما كانا في نادي للرقص وأن أحداً أعطاهما ما يشبه الماء في الزجاجاة. صديقها شرب ربع الزجاجاة ثم انهار فجأة. حالياً هو ناقص الأكسجة ونظمه القلبي بطيء وضغطه منخفض وتنفسه بطيء ولديه تغيرات تخطيطية. قالت الفتاة بأنهما لا يعاقران المخدرات وأنهم ذهبوا فقط من أجل الموسيقى. فحص الأفيون والماريجوانا والميتادون والينزودوبازيبينات والباربيتورات و PCP والأمفيتامينات والكوكايين في البول سلبى. الطبيب يشك في الانسحاب من GHB. يؤدي تناول GHB إلى أي مما يلي؟

A. تسرع القلب.

B. فرط الحرارة.

C. ارتفاع الضغط.

D. التبيط التنفسي.

ملحق

أ. المواد الخاضعة للرقابة

المواد الخاضعة للرقابة هي صنف خاص من الأدوية الموصوفة، وعلى سبيل انتظام فقد صنفت المواد الخاضعة للرقابة إلى خمس مجموعات أو جداول بناء على 1) ما إذا كانت مقبولة في الاستعمال الطبي؛ 2) الاحتمال النسبي لحدوث المعاقرة (الإدمان)؛ 3) درجة الاعتماد التي قد تكون ناجمة عن معاقرة الدواء. في الأصل، كان يقصد بالمواد الخاضعة للرقابة الأدوية المخدرة حصرياً، ومن هنا فإن مصطلح المخدرات narcotics مصطلح شائع. وعلى مدى السنوات توسع تصنيف هذه المواد ليشمل أدوية خطيرة أخرى كما هو معرف من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية. لمزيد من المعلومات انظر:

<http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/schedules.htm>

A. تعريف جداول المواد الخاضعة للرقابة

1. الجدول I (CI): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال عالٍ للمعاقرة، أو
 - ليس له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، أو
 - ليس له استعمال آمن مقبول تحت إشراف طبي.
- أمثلة: هيروين، ماريجوانا، و host of designer-drug

2. الجدول II (CII): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال عالٍ للمعاقرة،
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، أو
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول ولكن مع قيود شديدة، و
 - معاقرة قد تؤدي إلى اعتماد نفسي أو فيزيائي شديد.
- أمثلة: مورفين، أوكسيكودون، هيدرومورفون، ميبيردين، كودين، ستيريويدات ابتنائية

3. الجدول III (CIII): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال للمعاقرة أقل من الجدولين I و II،
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، و
 - معاقرة قد تؤدي إلى اعتماد فيزيائي معتدل أو ضئيل أو اعتماد نفسي عالٍ
- أمثلة: هيدروكودون، كودين وغيره بالمشاركة مع أدوية أخرى

4. الجدول IV (CIV): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال للمعاذرة أقل من الجدول III،
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، و
 - معاقرة قد تؤدي إلى اعتماد فيزيائي محدود أو اعتماد نفسي أقل من الجدول III
- أمثلة: بنزوديازيبينات (Ativan، Valium، إلخ)، مركبات البرويوكسيفين

5. الجدول V (CV): الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال للمعاذرة أقل من الجدول IV،
 - له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، و
 - معاقرة قد تؤدي إلى اعتماد فيزيائي محدود أو اعتماد نفسي أقل من الجدول IV
- أمثلة: مركبات الـ diphenoxylate، الشراب المضاد للسعال

II. التصنيف الحمل

التصنيف الحملي لدواء ما هو تقييم خطر إصابة الجنين به إذا استعمل حسب التعليمات من قبل الأم خلال الحمل، ولا يتضمن الأخطار التي تسببها الأدوية أو مستقلباتها عند وجودها في حليب الإرضاع.

A. التصنيف الحمل

أجري قدر كاف من الدراسات ذات الشاهد ولم تثبت وجود اختطار على الجنين في الثلث الأول من الحمل (ونفس هناك دليل على الاختطار في الثلث الأخير).

B. التصنيف الحمل

الدراسات التكاثرية عند الحيوانات فشلت في إثبات وجود خطر على الجنين. ولم تُظهر دراسات كافية ذات شاهد عند النساء العوامل أو دراسات على الحيوانات أي تأثير ضار. ولكن الدراسات الكافية ذات الشاهد عن النساء العوامل قد فشلت في إثبات الاختطار عند الجنين في أي من مراحل الحمل.

C. التصنيف الحمل

الدراسات التكاثرية عند الحيوانات قد أظهرت تأثيراً ضاراً على الجنين، ولم تجر دراسات كافية ذات شاهد عند الإنسان، ولكن الفوائد المحتملة قد تبرر استعمال الدواء عند النساء العوامل بالرغم من الأخطار المحتملة.

D. التصنيف الحمل

هناك دليل إيجابي على الخطورة عند الجنين البشري وذلك اعتماداً على معطيات الارتكاسات المضادة من الاستقصاءات أو الخبرة التفسيرية أو الدراسات عند البكر. ولكن الفوائد المحتملة قد تبرر استعمال الدواء عند النساء العوامل بالرغم من الأخطار المحتملة.

X. التصنيف الحمل

الدراسات عند الحيوانات أو البشر أثبتت حدوث شذوذات جنينية و/أو أن هناك دليلاً إيجابياً للخطورة على الجنين البشري وذلك اعتماداً على معطيات الارتكاسات المضادة من الاستقصاءات أو الخبرة التفسيرية. كما أن الأخطار المرافقة لاستعمال الدواء عند النساء العوامل تفوق الفوائد المحتملة بشكل واضح.

Information contained in this

Index

Note: Page numbers followed by the letter "f" indicate figures.
Trade names of drugs are shown in CAPITAL LETTERS and generic names of drugs are set in *italics*.
Page numbers in **bold** indicate the location of main discussion of drugs.

A

Abacavir (ABC), **449**

Abatacept, **514**

Abciximab, **234**, 234f

ABILIFY. See *Aripiprazole*

Abortifacients, 304, 519, 520f

Absence seizure, 173

Absorption of drugs, 4–7

effect of pH, 5–6, 5f, 6f

gastrointestinal, 4–5, 4f

physical factors influencing, 6–7

Acamprosate, **114**

Acarbose, **295**

ACCOLATE. See *Zafirlukast*

ACCUPRIL. See *Quinapril*

Acebutolol, **89**, 89–90

Acetaminophen, **509–510**, 510f, 535

Acetazolamide, 50, **271–272**, 271f

Acetic acid derivatives, 507

Acetylation, *isoniazid* and, 401, 401f

Acetylcholine, 27, **47–48**

in autonomic nervous system, 40–41

binding to receptor, 45

degradation, 45–46

release, 44–45, 45f

signal transduction mechanisms, 46

storage in vesicles, 44

synthesis, 43, 45f

Acetylcholinesterase, reactivation, 52, 52f

Acetylcholinesterase inhibitors,

102–103, 103f

N-Acetylcysteine, 535

Acid secretory system, 262–263, 263f

ACIPHEX. See *Rabeprazole*

ACTH. See *Corticotropin*

Actinomycin D, **469–470**, 470f

Action potential, cardiac, 184, 185f

ACTIQ. See *Fentanyl*

Active transport, 4f, 5

ACTONEL. See *Risedronate*

ACTOS. See *Pioglitazone*

Acyclovir, **442–443**, 442f, 443f

ADALAT. See *Nifedipine*

Adalimumab, **513–514**

ADDERALL XR. See *Amphetamine*

Adefovir, **441**

ADENOCARD. See *Adenosine*

ADENOSCAN. See *Adenosine*

Adenosine, 207

Adenosine monophosphate, cyclic, 27

Adenosine triphosphate, as co-transmitter, 44

Adenyl cyclase system, 41f, 42

ADIPEX-P. See *Phentermine*

Adrenal hormones

corticosteroids, 311–316. See also

Corticosteroids

inhibitors of adrenocortical

biosynthesis, 316–317

overview, 311, 311f

Adrenal hyperplasia, congenital, 314

ADRENALIN. See *Epinephrine*

Adrenergic agonists, 65–82

α -, 326–327

adverse effects, 79f

β_2 -, 320–321, 321f, 322, 325

β -, 193, 194f

bronchodilation effects, 77f

characteristics, 70–71, 70f, 71f

direct-acting, 71–78

indirect-acting, 71, 78–79

mechanisms of action, 71, 71f

overview, 65, 65f

sites of actions, 66f

substitutions on amine nitrogen, 71

summary, 80f–81f

Adrenergic antagonists, 83–92

affecting neurotransmitter release

or uptake, 90–91

α -, 83–85, 84f–85f

α - and β -, 90

β -. See β -Blockers

overview, 83, 83f

Adrenergic drugs, centrally acting, for hypertension, 225–226

Adrenergic fibers, 41

Adrenergic neurons, 65–66, 67f

Adrenergic receptors

(adrenoreceptors), 67–70, 68f–69f

α_1 and α_2 , 68

β , 69, 74

desensitization, 70

distribution, 69

effects mediated by, 69, 69f

Adrenocortical biosynthesis

inhibitors, 316–317

Adrenocorticotrophic hormone

(ACTH), 276–277, 277f

Adrenoreceptor-blocking agents

α -, for hypertension, 225

α - and β -, 225

ADRIAMYCIN. See *Doxorubicin*

Adsorbents, 338

ADVAIR. See *Fluticasone/salmeterol*

ADVIL. See *Ibuprofen*

Afferent neurons, 36

Affinity, 31

AFRIN. See *Oxymetazoline*

AGENERASE. See *Amprenavir*

- AGGRASAT. *See* Tirofiban
- AGGRENOX. *See* Dipyridamole/aspirin
- Agonists, 31–32
 partial, 32–33, 32f
- Albendazole, 432f, **435–436**
- ALBENZA. *See* Albendazole
- Albumin, binding capacity, 9, 12–13, 12f
- Albuterol, 2, 29, 72, **77–78**, 321, 325
- Alcohols, toxic, 531, 531f
- ALDACTONE. *See* Spironolactone
- ALDOMET. *See* Methyldopa
- Aldosterone, 313
- Aldosterone antagonists, 270–271, 270f
- Alentuzumab, 481, **496**
- Alendronate, **343–344**, 344f
- ALEVE. *See* Naproxen sodium
- Alfentanil, **166**
- Alfuzosin, **84–85**
- ALINIA. *See* Nitazoxanide
- Aliskiren, 223
- Alkylating agents, 472–475
- ALLEGRA. *See* Fexofenadine
- Allergic rhinitis, 319, 326–327, 327f
- Allergy
 chemotherapy, 315, 522
 histamine in, 521
- ALLI. *See* Orlistat
- Allopurinol, 465, 465f, 516, **517**
- Allosteric antagonists, 32, 32f
- Almotriptan, **526**
- Alprazolam, **107**, 110f, 337
- ALTACE. *See* Ramipril
- Alteplase, 242, **243–244**, 243f–244f
- Aluminum hydroxide, 334, 338
- ALUPENT. *See* Metaproterenol
- Alveolar wash-in, 131
- Alzheimer's disease, 102–103
- Amantadine, **101–102**, **438–439**, 438f, 439f
- AMARYL. *See* Glimepiride
- Ambenonium, **51**
- AMBIEN. *See* Zolpidem
- Amebiasis, 417–420, 418f
- Amebicidal drugs, 418–420, 420f
 classification, 418, 418f
 luminal, 419–420
 mixed, 418–419, 419f
 systemic, 420
- AMERGE. *See* Naratriptan
- AMICAR. *See* Aminocaproic acid
- AMIDATE. *See* Etomidate
- Aminacrine, 377, 377f, **378**
- Amiloride, 220, 221
- Amine theory, 141
- γ -Aminobutyric acid (GABA), 105–106, 107f
- γ -Aminobutyric acid (GABA) receptor, 27
- Aminocaproic acid, 244, **245**
- Aminoglutethimide, **317**, **479**
- Aminoglycosides, 61
 adverse effects, 378–379, 378f
 antibacterial spectrum, 377, 377f
 mechanism of action, 376f, 377
 pharmacokinetics, 378, 378f
 resistance, 378
- Amiodarone, **205**
- Amitriptyline, 15, **145–147**, 527f
- Amlodipine, 16, 213, 223, 225
- Amobarbital, **111–112**
- Amoxapine, **146–147**
- Amoxicillin, 330, **362**, 363
- Amoxicillin/clavulanate, 363, 370f
- AMOXIL. *See* Amoxicillin
- Amphetamine, 70, 70f, **78**, **121–123**, 122f, 123f
- Amphotericin B, 4, 352, **407–409**, 411–412
 adverse effects, 409, 409f
 antifungal spectrum, 408
 with flucytosine, 410, 410f
 liposomal, 408, 409f
 mechanism of action, 408, 408f
 pharmacokinetics, 408, 408f, 409f
 resistance, 408
- Ampicillin, 353, 354f, 361, **362**, 362f, 364
- Ampicillin/clavulanate, 362
- Ampicillin/sulbactam, 362, 363
- Amplification of ligand-receptor signal, 29
- Aminone, **194**
- Amyl nitrite, **210–211**, 536
- Amylin analog, synthetic, 290–291
- Amyotrophic lateral sclerosis, 103
- AMYTAL. *See* Amobarbital
- Anabolic steroids, 308
- ANAFRANIL. *See* Clomipramine
- Anakina, 512, 514
- Analgesics
 NSAIDs, 502
 opioids. *See* Opioid analgesics
- Anaphylaxis, histamine in, 521
- ANAPROX. *See* Naproxen sodium
- Anastrozole, **479–480**
- ANCEF. *See* Cefazolin
- Androgenic steroids, 308
- Androgens, 307–309, 307f–309f
- Androstenedione, 307
- Anemia, 245–247, 246f
- Anesthesia, 127–140
 adjuncts, 128, 128f
 advantages and disadvantages, 138f
 induction, 129
 inhaled agents, 130–135, 130f–133, 136f
 intravenous agents, 135, 137–139, 137f
 local, 139, 139f
 maintenance, 129
 overview, 127, 127f
 patient selection factors, 127–128
 recovery, 129
 stages, 129–130, 130f
 surgical, 130
- Angina pectoris
 drug therapy, 209–214. *See also* Antianginal drugs
 overview, 209
 types, 209–210, 212f
- Angiotensin-converting enzyme (ACE), 216, 217f
- Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors
 for heart failure, 188–189, 188f, 189f
 for hypertension, 221–222, 222f
- Angiotensin II, 216, 217f
- Angiotensin-receptor blockers, 189, 222
- Anidulafungin, **414**
- Anistreplase, **244**
- Anorexiant, 345
- ANSAID. *See* Flurbiprofen
- Antacids, 25, 334–335
- Antagonism, functional (physiologic), 32
- Antagonists, 32, 32f
- Anthelmintic drugs, 431–436
 for cestodes, 434–436, 435f
 for nematodes, 431–432, 432f
 overview, 431, 431f, 432f
 for trematodes, 432, 434, 434f
- Anthracyclines, 470–471, 471f
- Anthrax, 389f
- Anti-Alzheimer drugs, 102–103
- Anti-inflammatory drugs, 499–518
 acetaminophen, 509–510, 510f
 glucocorticoids, 314–315
 for gout, 515–517, 515f, 517f
 nonsteroidal, 501–509. *See also* Nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs (NSAIDs)
 overview, 499, 499f–500f
 prostaglandins and, 500–501, 500f, 501f
 for rheumatoid arthritis, 510–512, 511f, 512–515, 513f
- Anti-Parkinson drugs, 94f, 96–102
- Antianginal drugs, 209–214
 β -adrenergic antagonists, 211
 calcium channel blockers, 212–213
 with concomitant disease, 213f
 organic nitrates, 210–211, 210f, 211f
- Antiarrhythmics, 197–208
 actions, 200f
 class I, 200–204
 class IA, 201–202, 201f
 class IB, 203, 203f
 class IC, 203–204, 204f
 class II, 204
 class III, 204–206, 205f
 class IV, 206–207, 207f
 effects on automaticity, 199
 effects on impulse conduction, 199
 overview, 197f, 198f, 199–200
 use-dependence, 200–201
- Antibiotics. *See* Antimicrobial drugs
- Antibodies
 anticancer therapy, 481–483
 conventions for naming, 494, 495f
 immunosuppressive therapy, 494–496
- Anticancer drugs, 457–488
 alkylating agents, 472–475
 antibiotics, 469–472
 antimetabolites, 461–469
 cell-cycle specificity, 458, 459f
 combinations, 459–460
 Interferons, 487
 mechanism of action, 457, 458f
 microtubule inhibitors, 476–477
 miscellaneous agents, 483–488
 monoclonal antibodies, 481–483
 multidrug resistance, 460–461, 461f
 overview, 457, 457f
 platinum coordination complexes, 483–484
 resistance, 460
 steroid hormones and antagonists, 477–481, 478f
 toxicity, 461, 461f
 treatment regimens and scheduling, 458–460, 459f
 treatment strategies, 457–458, 459f, 460f
- tumor growth rate and, 458, 460f
 tumors induced by, 461
- Anticholinergic agents. *See* Cholinergic antagonists
- Anticoagulants, 236–242
 coumarin, 240–242, 240f, 242f
 thrombin inhibitors, 236–240, 236f–239f
- Anticonvulsants. *See* Antiepileptic drugs
- Antidepressants, 141–150
 anxiolytic properties, 110
 atypical, 145
 mechanism of action, 141, 142f
 monoamine oxidase inhibitors, 147–149, 148f
 onset of action, 143f
 overview, 141, 141f
 receptor specificity, 143f
 selective serotonin reuptake inhibitors, 142–144, 144f
 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, 144–145, 145f
 side effects, 149f
 tricyclic, 50, 145–147, 146f–147f
- Antidiabetic agents. *See* Hypoglycemic agents
- Antidiarrheals, 338, 339f
- Antidotes, 535–536, 535f
- Antiemetics
 for chemotherapy-induced emesis, 335f–337f, 336–338
 preanesthesia, 128, 128f
- Antiepileptic drugs, 175–180
 adverse effects, 176f
 indications, 174f–175f
 mechanism of action, 173f
 metabolism, 177f
 summary, 171f, 181f
- Antiestrogen agents, 478–479, 478f, 479f
- Antifungal drugs, 407–416
 oral, 407–414
 overview, 407, 407f
 topical, 414–415
- Antihistamines, 521–524
 actions, 522
 adverse effects, 523–524, 523f, 524f
 for allergic rhinitis, 526
 pharmacokinetics, 522–523, 523f
 preanesthesia, 128, 128f
 sedating properties, 114, 523
 therapeutic uses, 522, 522f
- Antihyperlipidemic drugs, 249–260
 actions, 259f
 bile acid-binding resins, 257–258, 258f
 cholesterol absorption inhibitors, 258
 combination therapy, 258–259, 259f
 fibrates, 256–257, 257f
 HMG-CoA reductase inhibitors, 253–255, 254f, 255f
 niacin (nicotinic acid), 255–256, 256f
- Antihypertensive drugs, 215–228
 α -adrenoreceptor-blocking agents, 225
 angiotensin-receptor blockers, 222
 β -blockers, 220–221, 220f, 221f
 calcium channel blockers, 223–225, 223f–225f
 centrally acting adrenergic, 225–226
 compliance, 218
 diuretics, 219–220, 219f, 264
 for hypertensive emergency, 226–227, 227f
 renin inhibitors, 223
 treatment strategies, 216–218, 218f
 vasodilators, 226
- Antimalarial agents, 422–425, 422f–425f
- Antimanic drugs, 149
- Antimetabolites, 461–469, 493–494
- Antimicrobial drugs, 347–358
 bacterial identification, 347–348, 348f
 for bacterial infections, 353, 353f
 blood-brain barrier, 349–350, 349f, 350f
 chemotherapeutic spectra, 353–354, 354f
 classification, 357, 357f
 combinations, 354
 complications, 356–357
 cost, 351–352, 352f
 dosing, 352–353
 empiric, 348
 fetal risk, 351, 351f
 patient factors, 350–351, 351f
 for peptic ulcer disease, 329–330, 330f
 prophylactic, 356, 356f
 resistance, 354–356, 355f
 route of administration, 352
 safety of agent, 351

- sites of actions, 357, 357f
susceptibility testing, 348–349, 349f
- Antimotility agents, 338
- Antimuscarinic agents, 55–58, 56f–58f, 102, 334
- Antimycobacterial agents, 399–406
for leprosy, 405, 405f
overview, 399, 399f
for tuberculosis, 399–405
- Antiplatelet drugs, 232–235, 232f–234f
- Antiprogesterin, 304
- Antiprotozoal drugs, 417–430
for amebiasis, 417–420, 420f
for giardiasis, 429, 429f
for leishmaniasis, 428
for malaria, 420–425, 425f
overview, 417, 417f
for toxoplasmosis, 429
for trypanosomiasis, 425–428
- Antipsychotics. *See* Neuroleptics
- Antiretroviral therapy, 446–455
entry inhibitors, 454–455
non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs), 449–450, 450f
nucleoside/nucleotide analogues (reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs), 446–449, 447f–449f
overview, 446, 446f
protease inhibitors, 451–454, 451f–453f, 455f
- Antirheumatic agents. *See also* Anti-inflammatory drugs
biologic, 512–515, 513f
disease-modifying, 510–512, 511f
- Antithrombin III, 236
- Antithymocyte globulins, 495
- Antituberculosis therapy, 399–405
drug resistance strategies, 399–400, 400f
first-line, 400–404, 404f
fluoroquinolones, 405
macrolides, 405
second-line, 404–405
- Antitumor antibiotics, 469–472
- ANTIVERT. *See* Meclizine
- Antiviral drugs, 437–456
for hepatic viral infections, 440–442, 440f
for herpesvirus infections, 442–446, 442f–444f
for HIV infection. *See* Antiretroviral therapy
- overview, 437, 437f
for respiratory viral infections, 437–440, 438f–440f
summary, 445f
- Anxiolytic and hypnotic agents, 105–116
- ANZEMET. *See* Dolasetron
- APIDRA. *See* Glulisine Insulin
- Apomorphine, 101
- Apparent volume of distribution, 10–12, 10f, 11f
- Aprepitant, 337
- APRESOLINE. *See* Hydralazine
- Aprotinin, 245
- APSAC. *See* Anistreplase
- Arachidonic acid, 500
- ARANESP. *See* Darbepoetin
- Argatroban, 239–240
- ARALEN. *See* chloroquine
- ARAVA. *See* Leflunomide
- ARICEPT. *See* Donepezil
- Aripiprazole, 33, 152–157, 157f
- ARISTOCORT. *See* Triamcinolone
- Armodafinil, 122
- Aromatase inhibitors, 479–480
- Aromatic hydrocarbons, 530–531
- Arrhythmias
causes, 197, 199
drug-induced, 201
drug therapy, 197–208. *See also* Antiarrhythmics
overview, 197
types, 198f
- ARTANE. *See* Trihexyphenidyl
- Artemisinin, 425
- Arterial thrombosis, 229
- Asbestos, 535
- Ascariasis, 433f
- Ascites, 264
- L-Asparaginase, 486–487, 487f
- Aspart insulin, 289, 289f
- Aspirin, 232–233, 232f, 233f, 502–506
actions, 502–503, 503f, 504f
adverse effects, 505–506
drug interactions, 506, 506f
mechanism of action, 502, 502f
pharmacokinetics, 504–505, 505f
therapeutic uses, 504
toxicity, 505f, 506
- Asthma
adrenergic agonists, 321–322, 321f
alternative drugs, 323–327
cholinergic antagonists, 324
corticosteroids, 321f, 322–323, 322f
goals of therapy, 320
overview, 319
role of inflammation, 320, 320f
role of phenotype, 320–321
- ATACAND. *See* Candesartan
- ATARAX. *See* Hydroxyzine
- Atazanavir (ATV), 454
- Atenolol, 33, 89, 211, 220
- ATIVAN. *See* Lorazepam
- Atomoxetine, 122
- Atorvastatin, 253–255, 255f
- Atracurium, 2, 61
- Atrial arrhythmias, 198f
- Atropine, 48, 49, 50, 51, 55–58, 56f–57f, 74, 538
actions, 49f, 55–57
adverse effects, 57–58
as antidote, 535
pharmacokinetics, 57
therapeutic uses, 57
- ATROVENT. *See* Ipratropium
- AUGMENTIN. *See* Amoxicillin/clavulanate
- Auranofin, 512
- Autacoids, 519–528
antihistamines, 521–524, 522f–524f
histamine, 520–521, 520f, 521f
histamine H₂ receptor antagonists, 524
migraine headache and, 524–526, 525f, 527f
overview, 519, 519f
prostaglandins, 519–520, 520f
- Autolysis, 360
- Automaticity, abnormalities, 199
- Autonomic nervous system, 35–42
anatomy, 36–37, 36f
emotions and, 38
innervation, 38–39
neurotransmission, 39–41, 40f
reflex arcs, 38, 39f
second messengers, 41–42, 41f
- AVALIDE. *See* Irbesartan/hydrochlorothiazide
- AVANDIA. *See* Rosiglitazone maleate
- AVAPRO. *See* Irbesartan
- AVELOX. *See* Moxifloxacin
- AVINZA. *See* Morphine
- AXERT. *See* Almotriptan
- AXID. *See* Nizatidine
- AZACTAM. *See* Aztreonam
- Azathioprine, 464, 493
- AZILECT. *See* Rasagiline
- Azithromycin, 379–382, 380f, 381f, 405

AZMACORT. *See* *Triamcinolone*

Azoles

- oral, 410–413, 413f
- topical, 415

Aztreonam, 369

AZULFIDINE. *See* *Sulfasalazine*

B

BICILLIN LA. *See* *Benzathine penicillin G*

Bacitracin, 369

Baclofen, 60, 106

Bacterial infections, agents used in, 353, 353f. *See also* Antimicrobial drugs

Bacteriostatic drugs, versus bactericidal drugs, 348–349, 349f

BACTRIM. *See* *Trimethoprim/sulfamethoxazole*

BACTROBAN. *See* *Mupirocin*

Barbiturates, 111–112, 111f–112f, 115f

- intravenous anesthesia, 135, 137, 137f
- preanesthesia, 128, 128f

Baroreceptor reflex arc, 38, 39f

Baroreceptors, blood pressure, 216, 217f

Base secretory system, 262–263, 263f

Basiliximab, 496

Beclomethasone, 315, 327

BECONASE AQ. *See* *Beclomethasone*

BENADRYL. *See* *Diphenhydramine*

Benign prostatic hyperplasia (BPH), 309f

BENTYL. *See* *Dicyclanide*

Benzamides, substituted, 337

Benzathine penicillin G, 363

Benzene, 531

Benznidazole, 428

Benzodiazepine antagonist, 110

Benzodiazepine receptors, 105–106, 107f

Benzodiazepines, 27, 105–110

- actions, 106
- advantages and disadvantages, 115f
- adverse effects, 109–110
- antiemetic properties, 337
- antiepileptic properties, 176
- antimanic effects, 149
- dependence, 109, 109f
- duration of action, 108f, 109
- intravenous anesthesia, 137
- lethal dose, 106f

mechanism of action, 105–106, 107f

- pharmacokinetics, 109
- preanesthesia, 128, 128f
- therapeutic uses, 106–108

Benzothiazepines, 223

Benztrapine, 102, 155

β -Blockers, 86–90, 86f–91f

- for angina, 211
- for arrhythmias, 204
- for heart failure, 189–190, 190f
- for hypertension, 220–221, 220f, 221f

β -Lactamase inhibitors, 369, 370f

β -Lactams, 360–369, 360f

Betamethasone, 314f

BETAPACE. *See* *Sotalol*

Bethanechol, 48–49

Bevacizumab, 483

BIAXIN. *See* *Clarithromycin*

Bicalutamide, 309, 480f, 481

Bicarbonate. *See* *Sodium bicarbonate*

Biguanides, 293

Bile acid-binding resins, 257–258, 258f

Binding

- drug-protein, 9, 12–13, 12f, 350
- drug-receptor, 31, 31f

Bioavailability, 7–8, 7f

Bioequivalence, 8

Biogenic amine theory, 141

Biogenic amines, 90

Biperiden, 102

Bipolar disorder, 149

Bisacodyl, 339

Bismuth subsalicylate, 330, 335, 338, 352

Bisphosphonates, 343–344, 344f

Black patients, antihypertensive drugs, 217

Bleeding, pharmacotherapy, 244–245

Bleeding disorders, 229

Bleomycin, 471–472, 472f

Blood, drugs affecting, 229–248

- anemia correction, 245–247, 246f
- anticoagulants, 236–242
- hemostatic drugs, 244–245
- overview, 229, 229f
- platelet aggregation inhibitors, 232–235, 232f–234f
- sickle cell disease, 247, 247f
- thrombolytic therapy, 242–244, 242f–245f

Blood-brain barrier, 9, 349–350, 349f, 350f

Blood clot

formation, 229–232, 230f–232f

thrombus versus embolus, 229

Blood coagulation, 235–236, 235f

Blood/gas partition coefficient, 131, 131f

Blood pressure, mechanisms for controlling, 215–216, 217f

BONINE. *See* *Meclizine*

BONIVA. *See* *Ibandronate*

Brain capillary permeability, 8–9, 8f

Bran, 339

BRETHINE. *See* *Terbutaline*

BREYBLOC. *See* *Esmolol*

Brinzolamide, 272

Bromocriptine, 100–101, 101f, 156

Budesonide, 327

Bulk laxatives, 339

Bumetanide, 268–270

BUMEX. *See* *Bumetanide*

Bupivacaine, 139, 139f

BUPRENEX. *See* *Buprenorphine*

Buprenorphine, 167, 167f

Bupropion, 119, 143, 145, 149

Buspirone. *See* *Buspirone*

Buspirone, 110, 110f

Busulfan, 475

Butoconazole, 415

Butorphanol, 159–160, 167

Butyrophenones, 337

Butyrylcholinesterase, 45–46

BYETTA. *See* *Exenatide*

C

Cadmium, 534

Caffeine, 117–118, 391

CALAN SR. *See* *Verapamil*

Calcitonin, 2, 344

Calcium

- in cardiac contraction, 184, 186, 186f
- cytosolic, regulation, 191, 191f

Calcium carbonate, 334, 335

Calcium channel blockers

- actions, 223f, 224
- adverse effects, 225, 225f
- for angina, 212–213
- classes, 223–224
- drug interactions, 63
- for hypertension, 223–225
- pharmacokinetics, 224–225
- therapeutic uses, 224, 224f

Calcium disodium edetate, 536

Calcium gluconate, 379

Calcium/phosphatidylinositol system,

- 41f, 42
- Cancer chemotherapy. *See* Anticancer drugs
- CANCIDAS. *See* Caspofungin
- Candesartan, 30, **189**
- Candida albicans*, 354
- Cannabinoids, 337
- Capecitabine, **467–468**, 467f
- Capillary permeability, 8–9, 8f
- CAPOTEN. *See* Captopril
- Capreomycin, **404**
- Captopril, **188–189**
- CARAFATE. *See* Sucralfate
- Carbachol, **49**
- Carbamate insecticides, 531
- Carbamazepine, 15, 114, 149, 168, **176**, 181f
- Carbapenems, 367, 369f
- Carbenicillin, **362**, 362f, 363, 365
- Carbidopa, **97–99**, 97f
- Carbidopa/levodopa, 97–98
- Carbidopa/levodopa/entacapone, 99
- CARBOCAINE. *See* Mepivacaine
- Carbon monoxide, 534, 534f
- Carbon tetrachloride, 530
- Carbonic anhydrase inhibitors, 271–272, 271f
- Carboplatin, **483**, **484**
- CARDENE. *See* Nicardipine
- Cardiac action potential, 184, 185f
- Cardiac contraction, 184, 186, 186f
- Cardiac glycosides. *See* Digoxin
- Cardiac output, 216, 217f
- CARDIZEM CD. *See* Diltiazem
- CARDURA. *See* Doxazosin
- Carmustine, **474**, 474f
- CARTIA XT. *See* Diltiazem
- Carvedilol, **90**, 190, 225
- Caspofungin, **414**
- Castor oil, **339**
- CATAPRES. *See* Clonidine
- Catechol-O-methyltransferase inhibitors, 99–100, 100f
- Catecholamines, 70, 70f
- CECLOR. *See* Cefaclor
- CEDAX. *See* Cefibuten
- Cefazolin, **366**
- Cefepime, **366**
- CEFOBID. *See* Cefoperazone
- CEFOTAN. *See* Cefotetan
- Cefotaxime, **366**
- Ceftazidime, **366**
- CEFTIN. *See* Cefuroxime axetil
- Ceftriaxone, **366**
- CEFZIL. *See* Cefprozil
- CELEBREX. *See* Celecoxib
- Celecoxib, 233, 501f, **508–509**
- CELEXA. *See* Citalopram
- Cell wall inhibitors, 359–372
- β-lactamase inhibitors, 369, 370f
- β-lactams, 360–369
- carbapenems, 367, 369f
- cephalosporins, 365–367
- daptomycin, 370–371
- monobactams, 369
- overview, 359, 359f
- penicillins, 360–365
- vancomycin, 369–370, 370f
- CELLCEPT. *See* Mycophenolate mofetil
- Central nervous system (CNS)
- neurotransmitters, 93, 94f
- organization, 35, 36f
- role in autonomic control, 38, 39f
- synaptic potentials, 94–95, 94f–95f
- Central nervous system (CNS) stimulants, 117–126
- Cephalosporins, 365–367
- adverse effects, 367
- antibacterial spectrum, 365–366, 366f
- characteristics, 368f
- pharmacokinetics, 366, 367f
- resistance, 366
- Cerebrospinal fluid, antibacterial agents in, 349–350
- Cestodes, chemotherapy, 434–436, 435f
- Cetirizine, **522–523**, 523f
- Cetuximab, **483**
- Cevimeline, 49
- CHANTIX. *See* Varenicline
- Chelators, 536
- Chemical instability of drugs, 8
- Chemotherapeutic agents for cancer. *See* Anticancer drugs
- Chemotherapeutic spectra, antimicrobial therapy, 353–354, 354f
- Chemotherapy-induced emesis, 335–338, 335f–337f
- Chlamydial infections, 374f, 380f
- Chloral hydrate, **113**
- Chlorambucil, **475**
- Chloramphenicol, 16, 349, 351, 354, **382–383**, 382f, 383f
- Chlordiazepoxide, **108**, **109**
- Chloroform, 530
- Chloroquine, **420**, **422–424**
- adverse effects, 424, 424f
- mechanism of action, 423, 423f
- pharmacokinetics, 423, 423f
- resistance, 424
- Chlorothiazide, **265–268**
- Chlorpheniramine, 326, **523**
- Chlorpromazine, 15, 106f, 123, 151, **152–157**
- Chlorpropamide, 383
- Chlorthalidone, **268**
- CHLORTRIMETON. *See* Chlorpheniramine
- Cholera, 374f
- Cholesterol absorption inhibitors, 258
- Cholestyramine, 253, **257–258**, 258f
- Choline, 43, 46
- Cholinergic agonists, 43–54
- adverse effects, 48f, 49
- direct-acting, 47–50, 47f–49f
- indirect-acting (irreversible), 52, 52f
- indirect-acting (reversible), 50–51, 50f
- overview, 43, 43f
- sites of action, 44f
- structural comparison, 47f
- summary of actions, 53f
- Cholinergic antagonists, 55–64
- adverse effects, 58f
- antimuscarinic, 55–58, 56f–58f
- for asthma, 324
- ganglionic blockers, 59
- neuromuscular blockers, 60–64, 60f–63f
- overview, 55, 55f
- for peptic ulcer disease, 334
- preanesthesia, 128, 128f
- sites of actions, 56f
- summary, 59f
- Cholinergic fibers, 41
- Cholinergic neurons, 43–46, 44f–45f
- Cholinergic receptors (cholinoceptors), 46–47, 46f
- Cholinesterase inhibitors, 61
- Chronic obstructive pulmonary disease, 319, 325–326, 326f
- CIALIS. *See* Tadalafil
- Cidofovir, **443**, 443f
- Cimetidine, 16, 101, **330**, **331–332**, 332f, 419, 524
- CIPRO. *See* Ciprofloxacin
- Ciprofloxacin, **308**, 389f, **390**, **391**
- Cirrhosis, 264
- Cisatracurium, **61**, 62f
- Cisplatin, **483–484**, 484f
- Citalopram, **142–144**
- Cladribine, **466**

- CLAFORAN. *See* Cefotaxime
- CLARINEX. *See* Desloratadine
- Clarithromycin, 16, 330, 352, 379–382, 380f, 381f, 405
- CLARITIN. *See* Loratadine
- Clavulanic acid, 369, 370f
- Clearance
 plasma, 17–18
 total body, 18
- CLEOCIN-T, CLEOCIN. *See* Clindamycin
- Clindamycin, 379f, 383, 383f
- CLINORIL. *See* Sulindac
- Clofazimine, 405
- CLOMID. *See* Clomiphene
- Clomiphene, 303
- Clomipramine, 145–147
- Clonazepam, 15, 107, 108
- Clonidine, 77, 225
- Clonorchiasis, 434f
- Clopidogrel, 233–234, 233f
- Clorazepate, 108
- Clotrimazole, 4, 415
- Clozapine, 16, 152–157, 157f
- CLOZARIL. *See* Clozapine
- Co-trimoxazole, 392f, 395–396, 395f, 396f
- Coagulation, 235–236, 235f
- Coagulation inhibitors, 236–242. *See also* Anticoagulants
- Cocaine, 2, 17, 66, 73, 78–79, 120–121, 120f, 121f, 139
- Codeine, 15, 160, 166, 166f, 327
- COGENTIN. *See* Benztrapine
- COLACE. *See* Docusate sodium
- Colchicine, 515f, 516–517, 517f
- Colesevelam, 257–258, 258f
- COLESTID. *See* Colestipol
- Colestipol, 257–258, 258f
- Collagen, 230–231
- Collecting tubule and duct, 262f, 263, 263f
- Compartments, water, 9–10
- COMPazine. *See* Prochlorperazine
- Competitive antagonists, 32, 32f
- Complex partial seizures, 172
- COMTAN. *See* Entacapone
- Concentration-dependent killing, 352
- Concentration-independent (time dependent) killing, 352–353
- CONCERTA. *See* Methylphenidate XR
- Conjugation reactions, 16
- Continuous administration of drugs, kinetics, 18–22, 19f–22f
- Contraceptives, 305–307, 305f
- CORDARONE. *See* Amiodarone
- COREG. *See* Carvedilol
- CORGARD. *See* Nadolol
- Coronary artery spasm, 210, 212f
- Coronary heart disease, risk factors, 249
- Corticosteroids, 311–316
 adverse effects, 316, 317f
 for allergic rhinitis, 327
 antiemetic properties, 337
 for asthma, 321f, 322–323, 322f
 biosynthesis inhibitors, 316–317
 for chronic obstructive pulmonary disease, 325–326
 glucocorticoids, 312–313, 313f, 314f
 immunosuppressive therapy, 496–497
 mineralocorticoids, 313, 314f
 pharmacokinetics, 315–316, 316f
 secretion, 312f
 therapeutic uses, 313–315, 314f
 withdrawal reactions, 316
- Corticotropin, 276–277, 277f
- Corticotropin-releasing hormone, 276, 277f
- Cortisol, 312–313
- Cortisone, 314f
- Corynebacterium diphtheriae* infection, 380f
- Cosyntropin, 277
- Cough, 319, 327
- COUMADIN. *See* Warfarin
- Coumarin anticoagulants, 240–242, 240f, 242f
- COVERA-HS. *See* Verapamil
- COZAAR. *See* Losartan
- CRESTOR. *See* Rosuvastatin
- CRIVIAN. *See* Indinavir
- Cromolyn, 324–325, 327, 521
- CUBICIN. *See* Daptomycin
- CUPRIMINE. *See* Penicillamine
- Curare, 60
- Cushing syndrome, 314, 316
- Cutaneous mycoses, 414–415
- Cyanide, 534–535, 536
- Cyanocobalamin (vitamin B₁₂), 246–247
- Cyclic adenosine monophosphate (cAMP), 27
- Cyclic guanosine monophosphate (cGMP), 28
- Cyclizine, 522
- Cyclooxygenase, acetylation by aspirin, 502, 502f
- Cyclooxygenase-1 inhibitors, 233, 233f, 508, 508f
- Cyclooxygenase-2 inhibitors, 508–509, 508f
- Cyclooxygenase pathway, 500, 500f, 501f
- Cyclopentolate, 4, 57, 58
- Cyclophosphamide, 473–474, 473f
- Cycloserine, 404
- Cyclosporine, 391, 490–491, 490f, 491f, 492f
- CYMBALTA. *See* Duloxetine
- Cysticercosis, 435f
- CYTADREN. *See* Aminoglutethimide
- Cytarabine, 468–469, 468f
- Cytochrome P450 (CYP) Isozymes, 14–16, 15f
 inducers, 15, 15f, 403, 403f, 415, 415f
 inhibitors, 15–16, 411, 412f, 413
- CYTOVENE. *See* Ganciclovir
- Cytokine inhibitors, 490–493
- Cytokines, 490, 490f
- CYTOMEL. *See* Triiodothyronine
- Cytoprotective compounds, for peptic ulcer disease, 335
- CYTOSAR-U. *See* Cytarabine
- CYTOTEC. *See* Misoprostol
- CYTOXAN. *See* Cyclophosphamide

D

- Dacarbazine, 474–475, 475f
- Daclizumab, 496
- Dactinomycin, 25, 469–470, 470f
- DALMANE. *See* Flurazepam
- Dalteparin, 237
- Danazol, 308
- DANOCORINE. *See* Danazol
- DANTRIUM. *See* Dantrolene
- Dantrolene, 60, 63, 134, 156
- Dapsone, 405
- Daptomycin, 370–371
- DARAPRIM. *See* Pyrimethamine
- Darbepoetin, 247
- Darifenacin, 47
- Darunavir (DRV), 454
- DARVOCET-N. *See* Propoxyphene napsylate/acetaminophen
- DARVON. *See* Propoxyphene hydrochloride
- DARVON-N. *See* Propoxyphene napsylate
- Daunorubicin, 470–471, 471f
- DAYPRO. *See* Oxaprozin
- DDAVP. *See* Desmopressin
- DECADRON. *See* Dexamethasone

- DECLOMYCIN. See *Demeclocycline*
- Decompensated heart failure, 187
- Dehydroemetine, 420
- Dehydroepiandrosterone (DHEA), 307, 308, 309
- Delavirdine (DLV), 450
- DELTASONE. See *Prednisone*
- DEMADEX. See *Torsemide*
- Demecarium, 51
- DEMEROL. See *Meperidine*
- DEMULEN. See *Ethinyl estradiol/ethynodiol*
- DENAVIR. See *Penciclovir*
- Deoxycorticosterone, 314f
- DEPAKENE. See *Valproic Acid*
- DEPAKOTE. See *Divalproex sodium*
- Depolarizing neuromuscular blocking drugs, 63–64, 63f
- DEPOT-PROVERA. See *Medroxyprogesterone*
- Depression, 141. See also *Antidepressants*
- Dermatomycoses, 414–415
- Desensitization, receptor, 29, 29f
- Desflurane, 131, 134
- Designer drugs, 537–538, 537f
- Desipramine, 146–147
- Desloratadine, 522, 523f
- Desmopressin, 2, 280
- DESÖGEN. See *Ethinyl estradiol/desogestrel*
- Desogestrel, 304, 305
- DESYREL. See *Trazodone*
- Detemir insulin, 289f, 290, 290f
- DETROL LA. See *Tolterodine*
- Dexamethasone, 314f, 337
- Dexamethasone suppression test, 314
- Dexmethylphenidate, 124
- Dextroamphetamine, 121, 122, 123
- Dextromethorphan, 327
- DHPG. See *Ganciclovir*
- DIABETA. See *Glyburide*
- Diabetes insipidus, 265
- Diabetes mellitus, 285–298
- drug interactions, 74
- gestational, 285–286
- pharmacotherapy, 287–298. See also *Hypoglycemic agents*
- type 1, 286–287, 286f
- type 2, 286f, 287, 287f
- Diacetylglycerol (DAG), 27–28, 68, 69f
- DIAMOX. See *Acetazolamide*
- Diastolic dysfunction, 187
- Diazepam, 60, 106f, 107, 108, 109, 121, 128, 137, 176, 538
- Diclofenac, 508
- Dicloxacillin, 362
- Dicumarol, 240, 241
- Dicyclomine, 334
- Didanosine (ddi), 448, 448f
- Diethylcarbamazine, 432
- Diethylpropion, 345
- Diethylstilbestrol, 302, 480–481
- Diffusion, passive, 4–5, 4f
- DIFLUCAN. See *Fluconazole*
- Diffunisal, 502
- DIGITEK. See *Digoxin*
- Digoxin, 1, 190–193, 409
- adverse effects, 193
- for arrhythmias, 207
- drug interactions, 193, 193f, 382, 385
- mechanism of action, 191, 191f, 192f
- pharmacokinetics, 192, 193f
- therapeutic uses, 192
- toxicity, 193, 193f
- Dihydroergotamine, 526, 527f
- Dihydropyridines, 223–224
- 5- α -Dihydrotestosterone, 307
- DILACOR. See *Diltiazem*
- DILANTIN. See *Phenytoin*
- Diltiazem, 206–207, 212–213, 223, 283
- Dimenhydrinate, 522
- Dimercaprol, 536
- DIOVAN. See *Valsartan*
- Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors, 295–296
- Diphenhydramine, 114, 326, 522, 523
- Diphenoxylate, 338
- Diphenylalkylamines, 223
- Diphyllbothriasis, 435f
- DIPRIVAN. See *Propofol*
- Dipyridamole, 230, 235, 235f
- Directly observed therapy (DOT), 400
- Discontinuation syndrome, SSRIs, 144
- Disease-modifying antirheumatic agents (DMARDs), 510–512, 511f
- Disopyramide, 202
- Displacement of drugs, 12–13, 12f
- Dissociation constant, 31
- Distal convoluted tubule, 262f, 263, 263f
- Distal tubular reabsorption, 17, 17f
- Distribution of drugs, 8–9
- binding to plasma proteins, 9, 12
- blood flow, 8
- capillary permeability, 8–9, 8f
- volume, 9–12, 9f–11f
- Disulfiram, 114, 114f
- Diuretics, 261–274
- carbonic anhydrase inhibitors, 271–272, 271f
- for heart failure, 190
- for hypertension, 219–220, 219f
- loop, 219, 268–270, 269f
- osmotic, 272
- overview, 261, 261f
- potassium-sparing, 220, 270–271, 270f
- sites of action, 262f
- therapeutic uses, 263–265
- thiazide. See *Thiazide diuretics*
- urinary composition changes, 273f
- DIURIL. See *Chlorothiazide*
- Divalproex sodium, 176–177, 181f, 527f
- Dobutamine, 76, 192, 193, 194f
- DOBUTREX. See *Dobutamine*
- Docetaxel, 477
- Docosate sodium, 339
- Dofetilide, 206
- Dolasetron, 336–337
- DOLOBID. See *Diffunisal*
- DOLOPHINE. See *Methadone*
- Donepezil, 51, 102–103
- Dopamine, 66, 70, 70f, 75–76, 76f, 122, 124
- Dopamine receptor agonists, 100–101, 101f
- Dorzolamide, 272
- Dose-response relationships
- graded, 30–33, 30f–33f
- quantal, 33–34, 33f
- Doxacurium, 61, 62f
- Doxazosin, 84–85, 225
- Doxepin, 145–147
- Doxorubicin, 336, 470–471, 471f
- Doxylamine, 114, 522
- DRAMAMINE. See *Dimenhydrinate*
- Dronabinol, 125, 337
- Droperidol, 337
- Drosiprenone, 304, 305
- Drug-receptor interactions, 25–34
- Drug resistance, antimicrobial, 354–356, 355f
- Dry powder inhalers, for asthma, 323
- d4T. See *Stavudine*
- DUCOLAX. See *Bisacodyl*
- Duloxetine, 144–145
- DURAGESIC. See *Fentanyl*
- DURICEF. See *Cefadroxil*
- Durasteride, 85, 309

DYAZIDE. *See* Triamterene/
hydrochlorothiazide
DYNACIN. *See* Minocycline
DYNACIR. *See* Isradipine
DYRENUM. *See* Triamterene
Dysbetalipoproteinemia, 251f

E

- E-MYCIN. *See* Erythromycin
Echinocandin drugs, 414
Echinococcosis, 435f
Echthiophate, 50, 52
EDECRIN. *See* Ethacrynic Acid
Edema, causes, 263–264
Ederate calcium disodium, 536
Edrophonium, 51, 60, 61
Efavirenz (EFV), 450, 450f
Efferent neurons, 36, 36f
EFFEXOR XR. *See* Venlafaxine
Efficacy, 30–31, 31f
ELAVIL. *See* Amitriptyline
ELDEPRYL. *See* Selegiline
Electrolytes, renal regulation,
261–263, 262f, 263f
Eletriptan, 526
Elimination of drugs, 16–18, 16f–17f
 effect of drug metabolism, 17, 17f
 effect on drug distribution, 10–11,
 11f
 quantitative aspects, 17–18
ELSPAR. *See* Asparaginase
Embolus, thrombus versus, 229
EMEND. *See* Aprepitant
Emergency contraception, 306, 306f
Emesis, chemotherapy-induced,
335–338, 335f–337f
Emetine, 420
Emollient laxatives, 339
Emotions, autonomic nervous system
and, 38
Emtricitabine (FTC), 449
EMTRIVA. *See* Emtricitabine
Enalapril, 188–189, 189f, 221
ENBREL. *See* Etanercept
Encephalopathy, lead, 532–533
Endocytosis, 5
Endometriosis, 308
Enflurane, 131, 134, 136f
Enfuvirtide, 454–455
Enoxaparin, 236, 237
Enicapon, 99–100, 100f
Entamoeba histolytica, 417–418, 418f
Entecovir, 441
Enteral routes of drug administration,
1–2, 2f
Enteric neurons, 36–37
Enterobiasis, 433f
Enterococcal infections, 377f
Enterococcus faecium, vancomycin-
resistant, 384
ENTEX LA. *See* Phenylephrine/
guaifenesin
Entry inhibitors, 454–455
ENULOSE. *See* Lactulose
Enzyme-linked receptors, 26f, 28
Ephedrine, 70, 70f, 79
Epilepsy, 171–182
 antiepileptic drugs, 172f, 175–180,
 181f
 classification of seizures, 172–173,
 172f
 idiopathic, 172
 overview, 171–173, 172f
 in pregnancy, 180
 symptomatic, 172
 therapeutic strategies, 173–174,
 173f, 174f–175f
 vagal nerve stimulation, 180, 180f
Epinephrine, 2, 32, 66, 68, 69, 70, 70f,
 71–74, 78, 79, 321, 522
 actions, 71–72, 72f
 adverse effects, 73
 in autonomic nervous system, 41
 biotransformations, 72
 interactions, 73–74
 pharmacokinetics, 73, 73f
 reversal, 84, 84f
 therapeutic uses, 72–73
Epirubicin, 470
EPIVIR. *See* Lamivudine
Eplerenone, 220, 270–271, 317
EPOGEN. *See* Erythropoietin
Eptifibatide, 234–235, 234f
ERAXIS. *See* Anidulafungin
Erectile dysfunction, 341–342, 342f,
 343f
Ergotamine, 526
Ertapenem, 367
ERY-TAB. *See* Erythromycin
ERYC. *See* Erythromycin
ERYTHROCIN. *See* Erythromycin
Erythromycin, 16, 110, 351, 379–382,
 381f
 antibacterial spectrum, 379, 380f
 mechanism of action, 379f
 resistance, 380
Erythropoietin, 247
Escherichia coli, 370f
Escitalopram, 142–144
Esmolol, 89, 204
Esomeprazole, 332–333
ESTRACE. *See* Estradiol
ESTRADERM. *See* Estradiol
Estradiol, 299, 301, 308
Estril, 299
Estrogen antagonists, 478–479, 478f,
 479f
Estrogen-progestogen therapy (EPT),
 300–301
Estrogen receptor modulators,
 selective, 302–303, 302f, 344
Estrogen receptors, 300
Estrogens, 299–302, 301f–303f
 adverse effects, 301–302, 302f
 anticancer therapy, 480–481
 mechanism of action, 300
 pharmacokinetics, 301
 therapeutic uses, 300–301, 301f
Estrone, 299
Eszopiclone, 108, 113
Etanercept, 513, 513f
Ethacrynic acid, 268–270
Ethambutol, 399–400, 403–404,
 403f, 404f
Ethanol, 10, 114, 114f
Ether, 129
Ethinyl estradiol, 299, 301, 305, 306,
 480–481
Ethinonamide, 404–405, 404f
Ethosuximide, 177, 181f
Ethylene glycol, 531, 531f
Etidronate, 343–344, 344f
Etodolac, 507
Etoimide, 137
Etonogestrel, 2, 305, 306
Etoposide (VP-16), 485, 485f
EULEXIN. *See* Fluoxetine
EVISTA. *See* Raloxifene
EVOXAC. *See* Cevimeline
Excitatory postsynaptic potentials
 (EPSPs), 94, 94f
Excretion ratio, 18
EXELON. *See* Rivastigmine
Exemestane, 480
Exenatide, 296
Exocytosis, 5
Extracellular fluid compartment, 10
Extraction ratio, 18
Extraparadigm side effects, 155
Ezetimibe, 258, 259

F

Famciclovir, 444–445, 444f
Famotidine, 330, 332, 524
FAMVIR. *See* Famciclovir

- Febrile seizures, 173
 Felbamate, **177**, 181f
 FELDENE. See *Piroxicam*
 felodipine, 213, 223
 FEMARA. See *Letrozole*
 Fenamates, 507
 Fenofibrate, **256–257**
 Fenoldopam, 227, 227f
 Fenoprofen, **507**
 Fentanyl, 129, 137, **165**, 165f
 Ferrous sulfate, 246
 Fexofenadine, 326, **522**, **523**, 523f
 Fibrates, 256–257, 257f
 Fibrin, 235, 235f
 Fibrinogen, 232
 Fibrinolysis, 231f, 232
 Fight or flight response, 37–38, 38f
 Filariasis, 433f
 Finasteride, 85, 309
 FIORICET. See *Butalbital/acetaminophen/caffeine*
 FIORINAL. See *Butalbital/aspirin/caffeine*
 First-order kinetics of drug metabolism, 13, 13f
 First-pass metabolism, 2, 2f, 7
 Fixed-dose/fixed-time-interval regimens, 21–22, 21f, 22f
 FLAGYL. See *Metronidazole*
 flecainide, **203–204**
 FLOMAX. See *Tamsulosin*
 FLONASE. See *Fluticasone propionate*
 FLORINEF. See *Fludrocortisone*
 FLOVENT. See *Fluticasone propionate*
 FLOXIN. See *Ofloxacin*
 Floxuridine, **468**
 fluconazole, **412**, 413f
 flucytosine, **410**, 410f
 FLUDARA. See *Fluticasone propionate*
 fludarabine, **466**
 fludrocortisone, 313, 314f
 Fluid and electrolytes, renal regulation, 261–263, 262f, 263f
 flumazenil, **110**
 flunitrazepam, 327
 fluorodopa, 95, 96f
 Fluoroquinolones, 101, 387–391, 405
 adverse reactions, 390–391, 391f
 antimicrobial spectrum, 388, 389f
 examples, 388–390, 389f
 mechanism of action, 387, 388f
 pharmacokinetics, 390, 390f
 resistance, 390
 5-Fluorouracil, 336, **466–467**, 466f, 467f
 5-Fluorouracil/leucovorin, 467
 FLUOTHANE. See *Halothane*
 fluoxetine, **142–144**, 149
 fluoxymesterone, **309**
 fluphenazine, 151, **152–157**, 157f
 flurazepam, **108**, **109**
 flurbiprofen, **507**
 flutamide, 309, 480f, **481**
 fluticasone propionate, 2, 327
 fluvastatin, **253–255**, 255f
 flvoxamine, **142–144**
 FOALIN. See *Dexmethylphenidate*
 Folate antagonists, 391–396
 co-trimoxazole, 395–396
 overview, 391
 sulfonamides, 392–394
 trimethoprim, 394–395
 Folic acid, **246**, 246f
 Folinic acid. See *Leucovorin*
 Follitropin beta, **279**
 Fomepizole, 536
 Fomivirsen, **443**
 Fondaparinux, **240**
 FORADIL. See *Formoterol*
 FORANE. See *Isoflurane*
 Formoterol, **78**, 322
 FORTAZ. See *Ceftazidime*
 FORTEO. See *Teriparatide*
 FOSAMAX. See *Alendronate*
 Fosamprenavir (FAPV), **453**
 Fosarnet, **443–444**, 444f
 Fosinopril, **188–189**
 Fosphenytoin, **179**
 FRAGMIN. See *Dalteparin*
 FROVA. See *Frovatriptan*
 Frovatriptan, **526**
 Functional antagonism, 32
 FUNGIZONE. See *Amphotericin B*
 furosemide, 262, **268–270**
 FUZEON. See *Enfuvirtide*
- G**
- G protein-coupled receptors, 26f, 27–28, 27f
 Gabapentin, **177**, 181f
 GABITRIL. See *Tiagabine*
 Galantamine, 51, **102–103**
 γ -Aminobutyric acid (GABA), 105–106, 107f
 γ -Aminobutyric acid (GABA) receptor, 27
 γ -Hydroxybutyric acid (GHB), 538
 Ganciclovir, **444**, 444f
 Ganglionic blockers, 59
 GANTRISIN. See *Sulfisoxazole*
 Gases and inhaled particles, 534–535, 534f
 Gastric acid secretion, regulation, 330, 331f
 Gastroesophageal reflux disease (GERD), 331, 333
 Gastrointestinal tract
 absorption of drugs, 4–5, 4f
 infections, 389f, 396f
 Gefitinib, **486**
 Gemcitabine, **469**, 469f
 Gemfibrozil, **256–257**, 257f
 Gemtuzumab ozogamicin, 481
 GEMZAR. See *Gemcitabine*
 Generalized seizures, 173
 Gentamicin, 61, **377**, 377f, **378**
 GEOCILLIN. See *indanyl carbenicillin*
 GEODON. See *Ziprasidone*
 Gestational diabetes mellitus, 285–286
 Giardiasis chemotherapy, 429, 429f
 Glargine insulin, 289f, **290**, 290f
 Glaucoma, 49–50, 272
 GLIADEL. See *Carmustine*
 glimepiride, **291**, 292f, 293f
 glipizide, **291**, 292f, 293f
 Glitazones, 294–295
 Glomerular filtration, 16f, 17
 Glucocorticoids, 312–313, 313f, 314f
 GLUCOPHAGE XR. See *Metformin*
 α -Glucosidase inhibitors, 295
 GLUCOTROL. See *Glipizide*
 Glucuronidation, 16
 Gluhisone insulin, **289**, 289f
 Glyburide, 286, **291**, 292f, 293f
 Glycerin suppositories, **339**
 Glycerol trinitrate, **210–211**
 Glycoprotein (GP) IIb/IIIa-receptor blockers, 234–235, 234f
 Glycylcyclines, 376–377
 GLYNASE. See *Glyburide*
 Gold salts, 512
 GOLYTELY. See *Polyethylene glycol*
 Gonadorelin, **278**
 Gonadotropin-releasing hormone, 278
 Gonadotropin-releasing hormone analogs, 480, 480f
 Gonadotropins, 279
 Gonorrhea, 361f, 389f
 Goserelin, **278**, **480**, 480f
 Gout, anti-inflammatory therapy, 515–517, 515f, 517f
 Graded dose-response relationships, 30–33, 30f–33f

- Granisetron**, 336–337
- Gray baby syndrome**, 383
- GRIFULVIN V**. See *Griseofulvin*
- Griseofulvin**, 415, 415f
- GRIS-PEG**. See *Griseofulvin*
- Growth hormone (GH)**, 277–278
- Guanethidine**, 66, 91
- Guanosine monophosphate, cyclic**, 28
- H**
- HALCION**. See *Triazolam*
- HALDOL**. See *Haloperidol*
- Half-life of drugs**
- clinical situations that alter, 18
 - distribution and, 11–12
- Hallucinogens**, 124–126, 125f
- Halogenated hydrocarbons**
- anesthetics, 61
 - toxins, 530, 530f
- Haloperidol**, 96, 123, 152–157, 157f, 337
- Haloperidol decanoate**, 2
- Halothane**, 61, 63, 77, 128, 129, 130, 131, 132, 133–134, 136f
- Hansen's disease**, 405, 405f
- Heart disease, risk factors**, 249
- Heart failure**, 183–196
- angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, 188–189, 188f, 189f
 - angiotensin-receptor blockers, 189
 - β -adrenergic agonists, 193, 194f
 - β -blockers, 189–190, 190f
 - compensatory physiologic responses, 183, 186–187, 187f
 - decompensated, 187
 - direct vasodilators, 190
 - diuretics, 190, 264, 270–271
 - Inotropic drugs, 190–194
 - overview, 183–184, 183f–184f
 - phosphodiesterase inhibitors, 194
 - spironolactone, 194
 - therapeutic strategies, 187, 194–195, 195f
 - ventricular function curves, 192f
- Heavy metals**, 532–534, 533f
- Helicobacter pylori**, 329–330, 330f, 332
- Helminthic infections, chemotherapy**, 431–436. See also *Anthelmintic drugs*
- Hemicholinium**, 43
- Hemostatic drugs**, 244–245
- Henderson-Hasselbalch equation**, 6
- Heparin**, 2, 9, 32, 236–239, 236f–239f
- Hepatic ascites**, 264
- Hepatic viral infections**, 440–442, 440f
- Hepatitis; chronic**, 440, 440f
- HEPSERA**. See *Adefovir*
- HERCEPTIN**. See *Trastuzumab*
- Heroin**, 166
- Herpesvirus infections**, 442–446, 442f–444f
- Heteroaryl acetic acids**, 508
- Hexamethonium**, 47
- High-density lipoproteins (HDLs)**, 249, 252f
- HIPREX**. See *Methenamine*
- Histamine**, 39, 520–521, 520f, 521f
- Histamine H_1 receptor antagonists**. See *Antihistamines*
- Histamine H_2 receptor antagonists**, 330–332, 332f, 524
- Histrellin**, 278
- HMG-CoA reductase inhibitors**, 253–255, 254f, 255f
- Hookworm disease**, 433f
- Hormone replacement therapy**, 300–301, 301f
- HUMALOG**. See *Insulin lispro*
- Human chorionic gonadotropin (hCG)**, 279
- Human Immunodeficiency virus (HIV) infection, chemotherapy**. See *Antiretroviral therapy*
- Human insulin**, 288
- Human menopausal gonadotropin (hMG)**, 279
- HUMATIN**. See *Paramomycin*
- HUMIRA**. See *Adalimumab*
- HUMULIN**. See *Human insulin*
- HYCAMTIN**. See *Topotecan*
- Hydrochlorothiazide**, 265–268
- Hydroflazone**, 90, 190, 219, 226
- HYDREA**. See *Hydroxyurea*
- Hydrocarbons**
- aromatic, 530–531
 - halogenated, 61, 530, 530f
- Hydrochlorothiazide**, 219, 262
- Hydrocortisone**, 313, 314f
- γ -Hydroxybutyric acid (GHB)**, 538
- Hydroxychloroquine**, 512
- Hydroxyurea**, 247, 247f
- Hydroxyzine**, 110, 522, 523
- HYGROTON**. See *Chlorthalidone*
- Hyperaldosteronism**, 264, 270
- Hypercalcemia**, 264, 267
- Hypercholesterolemia**, 249, 251f, 252
- Hyperchylomicronemia**, 251f
- Hyperglycemia, diuretic-induced**, 268
- Hyperlipidemias**, 249–260
- diuretic-induced, 268
 - drug therapy, 252–259. See also *Antihyperlipidemic drugs*
 - genetic, 251f
 - overview, 249
 - treatment goals, 249, 252, 252f
- Hypersensitivity reactions**
- in allergic rhinitis, 327f
 - antimicrobial drugs, 356
 - heparin, 238
 - streptokinase, 244
 - thiazide diuretics, 268
- Hypertension**, 215. See also *Antihypertensive drugs*
- Hypertensive emergency**, 226–227, 227f
- Hyperthermia, malignant**, 133–134
- Hyperthyroidism**, 73, 282
- Hypertriglyceridemia**, 252
- Hypertriglyceridemia**, 251f
- Hyperuricemia**
- diuretic-induced, 267, 269
 - in gout, 515, 515f
- Hypnotic and anxiolytic agents**, 105–116
- Hypoglycemia**, 288f
- Hypoglycemic agents**, 287–298
- biguanides, 293
 - dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors, 295–296
 - α -glucosidase inhibitors, 295
 - insulin mimetics, 296
 - insulin preparations, 289–290, 289f–291f. See also *Insulin*
 - insulin secretagogues, 291–292, 292f, 293f
 - insulin sensitizer, 292–295
 - meglitinide analogs, 291–292, 292f
 - oral, 291–296, 297f
 - sulfonylureas, 291, 292f, 293f
 - synthetic amylin analog, 290–291
 - thiazolidinediones (glitazones), 294–295
- Hypogonadism**, 301
- Hypokalemia**, 267, 269
- Hypomagnesemia**, 270
- Hyponatremia**, 267
- Hypothalamic-releasing hormones**, 275–279, 276f
- Hypothyroidism**, 282
- Hypovolemia**, 267, 269
- HYTRIN**. See *Tenazolin*

HYZAAR. *See* Losartan/
hydrochlorothiazide

I

Ibandronate, **343–344**, **344f**

Ibuprofen, **233**, **507**

Idarubicin, **470**

IFEX. *See* Ifosfamide

Ifosfamide, **473–474**, **473f**

Imatinib, **485–486**

IMDUR. *See* Isosorbide Mononitrate

Imipenem/cilastatin, **367**, **369f**

Imipramine, **66**, **145–147**

IMITREX. *See* Sumatriptan

Immunosuppressive drugs, **489–498**

antibodies, **494–496**

antimetabolites, **493–494**

antithymocyte globulins, **495**

corticosteroids, **496–497**

cytokine inhibitors, **490–493**

overview, **489**, **489f**

sites of action, **497f**

IMODIUM. *See* Loperamide

Impulse conduction abnormalities,
199, **199f**

IMURAN. *See* Azathioprine

INAPSINE. *See* Droperidol

Incretin mimetics, **296**

Indapamide, **268**

INDERAL. *See* Propranolol

Indinavir, **16**, **452–453**

Indomethacin, **507**, **515**

Inflammation. *See* Anti-inflammatory
drugs

Infliximab, **513**

Influenza chemotherapy, **437–440**

INH. *See* Isoniazid

Inhalation route of drug

administration, **3**

Inhaled anesthetics, **130–135**,

130f–133, **136f**

common features, **130**

drug interactions, **74**

mechanism of action, **132–133**,

133f

potency, **130**, **130f**

uptake and distribution, **131–132**,

131f–133f

Inhalers, for asthma, **322–323**, **322f**

Inhibitory postsynaptic potentials

(IPSPs), **94–95**, **95f**

Inositol-1,4,5-triphosphate (IP₃),

27–28, **68**, **69f**

Inotropic drugs, **190–194**

Insecticides, **531**

INSPIRA. *See* Eplerenone

Insulin, **2**, **8**, **28**, **287–290**

administration, **286–287**, **288**

adverse effects, **288**, **288f**

combinations, **290**

deficiency, **285**, **286**, **296f**

preparations, **289–290**, **289f–291f**

resistance, **287**

secretagogues, **291–292**, **292f**, **293f**

secretion, **287–288**

sensitizers, **292–295**

sources, **288**

standard versus intensive

treatment, **290**, **291f**

Insulin aspart, **289**, **289f**

Insulin detemir, **289f**, **290**, **290f**

Insulin glargine, **289f**, **290**, **290f**

Insulin lispro, **289**, **289f**, **290f**

Insulin receptors, **29**

INTAL. *See* Cromolyn

INTEGRILIN. *See* Eptifibatide

Interferon, **440–441**, **440f**

Interferon alpha-2a and 2b, **487**

Interleukin-2, **490**, **490f**

Interleukin-2 receptor antagonists,
496

Intracellular receptors, **26f**, **28**, **28f**

Intramuscular route of drug

administration, **3**

Intranasal route of drug

administration, **3**

Intrathecal route of drug

administration, **4**

Intravenous anesthetics, **135**,

137–139, **137f**

Intravenous continuous infusion,

19–21, **19f**, **20f**

Intravenous injection, **21–22**, **21f**

Intravenous route of drug

administration, **2–3**

Intraventricular route of drug

administration, **4**

INVANZ. *See* Ertapenem

INVEGA. *See* Paliperidone

INVIRASE. *See* Saquinavir

Iodide, **283**

Iodoquinol, **420**

Ion permeability, membrane

receptors affecting, **41**, **41f**

IONAMIN. *See* Phentermine

Ipratropium, **58**, **324**

Irbesartan, **30**

Irinotecan, **467**, **484–485**, **484f**

Iron, **246**

ISMELIN. *See* Guanethidine

ISMO. *See* Isosorbide Mononitrate

Isoflurane, **131**, **134**, **136f**

Isoniazid, **16**, **353**, **354f**, **399**,

400–401, **401f**, **403**, **404**, **404f**

Isothane insulin, **289–290**, **289f**, **290f**

Isopropanol, **531**, **531f**

Isoproterenol, **68**, **69**, **70**, **70f**, **75**, **75f**,

76f, **84**, **87**

ISOPTIN. *See* Verapamil

ISOPTO CARPINE. *See* Pilocarpine

ISORDIL. *See* Isosorbide Dinitrate

Isosorbide dinitrate, **190**, **210–211**,

211f

Isosorbide mononitrate, **210–211**,

211f

Isradipine, **223**

Itraconazole, **412**, **413f**

Ivermectin, **432**, **432f**

J

JANUVIA. *See* Sitagliptin

K

KALETRA. *See* Lopinavir/ritonavir

KAOPECTATE. *See* Bismuth

Subsallylate

KEFLEX. *See* Cephalixin

KENALOG. *See* Triamcinolone

KEPPRA. *See* Levetiracetam

Kernicterus, **394**

Ketamine, **137–138**

KETEK. *See* Telithromycin

Ketoconazole, **15–16**, **309**, **317**, **332**,

410–412, **411f**, **412f**, **413f**

Ketoprofen, **507**

Ketorolac, **508**

Kidney

drug elimination, **16–18**, **16f–17f**

fluid and electrolyte regulation,

261–263, **262f**, **263f**

function in disease, **263–265**

KINERET. *See* Anakinra

Kinetics. *See* Pharmacokinetics

KLONOPIN. *See* Clonazepam

KYTRIL. *See* Granisetron

L

Labetalol, **90**, **225**, **227**, **227f**

Lactation, antimicrobial therapy, **351**

Lactulose, **339**

LAMICTAL. *See* Lamotrigine

LAMISIL. *See* Terbinafine

Lamivudine, **441**, **448–449**

Lamotrigine, **149**, **177–178**, **181f**

LAMPRENE. *See* Clofazimine

LANOXIN. *See* Digoxin

- Lansoprazole, 332–333**
LANTUS. See *Insulin glargine*
LASIX. See *Furosemide*
 Laxatives, 338–339, 339f
 Lead, 532–533, 533f
Leflunomide, 511–512, 511f
 Legionnaires' disease, 380f
 Leishmaniasis, 428
Leprudin, 239, 239f
 Leprosy, 405, 405f
LESCOL XL. See *Fluvastatin*
Letrozole, 479–480
Leucovorin, 394, 396, 429
 rescue, 462, 462f, 463
LEUKERAN. See *Chlorambucil*
 Leukotriene antagonists, 323–324, 324f
Leuprolide, 278, 480, 480f
Levamisole, 466
LEVAQUIN. See *Levofloxacin*
Levatterenol, 74
LEVEMIR. See *Insulin detemir*
Levetiracetam, 178, 181f
LEVITRA. See *Vardenafil*
Levodopa, 9, 97–99, 97f–99f
Levofloxacin, 405
Levofloxacin, 388–389, 390
Levonorgestrel, 304, 305, 306
LEVOPHED. See *Norepinephrine*
LEVOTHROID. See *Levothyroxine*
Levothyroxine, 282
LEVOXYL. See *Levothyroxine*
LEXAPRO. See *Escitalopram*
LIBRIUM. See *Chlordiazepoxide*
Lidocaine, 2, 7, 139, 139f, 203
 Ligand-gated ion channels, 26f, 27
 Ligands, 26
Linezolid, 370, 385, 385f
 Lipase inhibitor, 345–346
 Lipid-lowering therapy. See
 Antihyperlipidemic drugs
 Lipid solubility of drug, 350
LIPITOR. See *Atorvastatin*
 Lipoproteins
 clinically important, 249, 252f
 metabolism, 250f
 Lipoxigenase pathway, 501, 501f
Lisinopril, 221
Lispro insulin, 289, 289f, 290f
 Listeriosis, 396f
Lithium, 149
 Liver, drug metabolism, 13–16,
 13f–15f
LO/OVRAL. See *Ethinyl estradiol/*
 norgestrel
 Loading dose, 21
 Local anesthetics, 139, 139f
 Local mediators, autonomic nervous
 system, 39
LODINE. See *Etidolac*
LOESTRIN-FE. See *Ethinyl estradiol*
 Log kill, 458–459, 459f
Lornustine, 474, 474f
 Loop diuretics, 219, 268–270, 269f
 Loop of Henle, 262f, 263, 263f
Loperamide, 338
LOPID. See *Gemfibrozil*
Lopinavir (LPV), 453
LOPRESSOR. See *Metoprolol*
Loratadine, 326
Lorazepam, 107, 108, 137, 176, 337
Losartan, 189, 222
LOTENSIN. See *Benazepril*
LOTREL. See *Benazepril/amlodipine*
Lovastatin, 253–255, 255f
LOVENOX. See *Enoxaparin*
 Low-density lipoproteins (LDLs), 249,
 252f
 Low molecular weight heparins
 (LMWHs), 236–239, 236f–239f
LOXITANE. See *Loxapine*
LOZOL. See *Indapamide*
 Lubricant laxatives, 339
LUMINAL. See *Phenobarbital*
LUNESTA. See *Eszopiclone*
 Lung maturation, acceleration, 315
LUPRON. See *Leuprolide*
 Luteinizing hormone–releasing
 hormone, 278
LUVOX. See *Fluvoxamine*
 Lyme disease, 374f
Lysergic acid diethylamide (LSD),
 124–125
M
MACROBID. See *Nitrofurantoin*
MACRODANTIN. See *Nitrofurantoin*
 Macrolides, 379–382, 405
 adverse effects, 381–382, 381f, 382f
 antibacterial spectrum, 379–380,
 380f
 mechanism of action, 379, 379f
 pharmacokinetics, 380f, 381, 381f
 resistance, 380
Maferide acetate, 393
Magnesium citrate, 339
Magnesium hydroxide, 334, 339
Magnesium sulfate, 339
Malaria, 420–425
 chemotherapy, 422–425, 425f
Plasmodium falciparum life cycle,
 421–422, 421f
 Malignant hyperthermia, 133–134
 Mania, 141, 149
 Mannitol, 272
Maprotiline, 146–147
Moraviroc, 455
MARCAINE. See *Bupivacaine*
MAREZINE. See *Cyclizine*
MAXAIR. See *Pirbuterol*
MAXALT. See *Rizatriptan*
MAXIPIME. See *Cefepime*
Mebendazole, 431, 432f
Mecamylamine, 59
Mechlorethamine, 472–473, 472f
Mecizine, 522
Meclofenamate, 507
 Median alveolar concentration
 (MAC), 130, 130f
MEDROL. See *Methylprednisolone*
Medroxyprogesterone acetate, 304
 Medullary paralysis, 130
Mefenamic acid, 507
MEPHYTON. See *vitamin K*
Mefloquine, 424
MEFOXIN. See *Cefoxitin*
Megestrol acetate, 480
 Meglitinide analogs, 291–292, 292f
Melarsoprol, 425–426, 426f
MELLARIL. See *Thioridazine*
Meloxicam, 507
Melphalan, 475
Memantine, 103
 Membrane receptors, 39, 41
Menotrapins, 279
 Menstrual cycle, 303f
 Menstruation, edema and, 264
Meperidine, 164, 165f
Mepivacaine, 139
6-Mercaptopurine (6-MP), 464–465,
 464f, 465f
 Mercury, 533–534
MERIDIA. See *Sibutramine*
Meropenem, 367
MERREM. See *Meropenem*
 Mesothelioma, 535
MESTINON. See *Pyridostigmine*
Mestranol, 301, 305
 Metabolism of drugs, 13–16, 13f–15f
 effect on drug elimination, 17, 17f
 kinetics, 13–14, 13f
 phase I reactions, 14–16, 14f, 15f
 phase II reactions, 16
 Metals, heavy, 532–534, 533f
Metaproterenol, 77

- Metaraminol**, 74
Metered dose inhalers, 322–323, 322f
Metformin, 293
Methadone, 165
Methamphetamine, 79, 121, 122
Methanol, 531, 531f, 536
Methenamine, 394, 397, 397f
Methicillin, 362, 365
Methimazole, 282, 283
Methohexital, 135
Methotrexate, 394, 396, 461–464, 511
 adverse effects, 463–464
 mechanism of action, 462, 462f
 pharmacokinetics, 463, 463f
 resistance, 462
 therapeutic uses, 462
Methoxamine, 77
Methyl salicylate, 504
Methylcellulose, 338, 339
 α -Methyl dopa, 226
Methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 123, 537–538, 537f
Methylphenidate, 123–124
Methylprednisolone, 314f, 323, 337, 497
Methylxanthines, 117–118
Metoclopramide, 337
Metocurline, 61, 62f
Metolazone, 268
Metoprolol, 89, 190, 190f, 204, 211, 220
Metronidazole, 330, 350, 352, 383, 418–419, 419f, 429
Metyrapone, 316
MEVACOR. See *Lovastatin*
Mexiletine, 293
MIACALCIN. See *Calcitonin*
Micafungin, 414
MICARDIS. See *Telmisartan*
Michaelis-Menten kinetics, 13
Miconazole, 415
MICRONASE. See *Glyburide*
Microtubule inhibitors, 476–477
MIDAMOR. See *Amiloride*
Midazolam, 137
Mifepristone (RU 486), 304, 306, 317, 519
Miglitrol, 295
Migraine headache, 524–526
 biologic basis, 525
 prophylaxis, 526, 527f
 symptomatic treatment, 525–526, 527f
 types, 524–525, 525f
Milrinone, 194
Mineral oil, 339
Minimum bactericidal concentration (MBC), 348f, 349
Minimum inhibitory concentration (MIC), 348f, 349
MINIPRESS. See *Prazosin*
MINOCIN. See *Minocycline*
Minoxidil, 226
MINTEZOL. See *Thiabendazole*
MIRALAX. See *Polyethylene glycol*
MIRAPLEX. See *Pramipexole*
Mirtazapine, 143, 145
Misoprostol, 304, 334, 334f, 519–520, 520f
MIVACRON. See *Mivacurium*
Mivacurium, 61, 62f
MOBIC. See *Meloxicam*
Modafinil, 122–123
Molecular weight of drug, 350
Mometasone furoate, 2
MONISTAT IV. See *Miconazole*
Monamine oxidase inhibitors, 99, 99f, 147–149, 148f
Monobactams, 369
Monoclonal antibodies
 anticancer therapy, 481–483
 conventions for naming, 494, 495f
MONOKET. See *Isosorbide mononitrate*
MONOPRIL. See *Fosinopril*
Montelukast, 324
Morphine, 16, 106f, 137, 160–164
 actions, 161–162, 161f
 adverse effects, 163, 164f
 drug interactions, 164, 165f
 mechanism of action, 160–161
 pharmacokinetics, 162–163, 165f
 pump delivery, 163f
 therapeutic uses, 162
 tolerance and dependence, 163–164
Morphine-6-glucuronide, 16
Motion sickness, 522
MOTRIN. See *Ibuprofen*
Mountain sickness, 272
Moxifloxacin, 388, 390, 391, 405
Mucosal protective agents, 335
Muromonab-CD3, 495
Muscarinic agonists and antagonists, 46–47
Muscarinic receptors, 46–47, 46f
Muscle contraction, cardiac, 184, 186, 186f
Muscle relaxants, preanesthesia, 128f, 129
MUSTARGEN. See *Mechlorethamine*
MYAMBUTOL. See *Ethambutol*
MYCAMINE. See *Micafungin*
MYCELEX. See *Clotrimazole*
Mycobacterium avium-intracellulare complex, 402, 405
Mycobacterium kansasii, 400, 402
Mycobacterium leprae, 405
Mycobacterium tuberculosis, 399–400, 402, 403
MYCOBUTIN. See *Rifabutin*
Mycophenolate mofetil (MMF), 494, 494f
 enteric-coated, 494
Mycoplasma pneumoniae, 374f, 380f
Mycoses
 oral therapy, 407–414
 topical therapy, 414–415
MYCOSTATIN. See *Nystatin*
Myoclonic seizure, 173
MYSOLINE. See *Primidone*
- ## N
- Nabilone**, 337
Nabumetone, 508
Nadrol, 88–89, 526
Nafarelin, 278
Nafcillin, 362, 364
Nalbuphine, 159–160, 167
Nalidixic acid, 388, 397
Nalmefene, 169
Naloxone, 168, 168f
Naltrexone, 114, 168
NAMENDA. See *Memantine*
NAPROSYN. See *Naproxen*
Naproxen sodium, 507c
Naratriptan, 526
NARCAN. See *Naloxone*
Narcotic analgesics. See *Opioid analgesics*
NARDIL. See *Phenelzine*
NAROPIN. See *Rapivacaine*
NASACORT AQ. See *Triamcinolone*
NASONEX. See *Mometasone*
Nateglinide, 291–292, 292f
NAVANE. See *Thiothixene*
NEBCIN. See *Tobramycin*
NEBUPENT. See *Pentamidine*
Nedocromil, 324–325, 521
Nefazodone, 145
Neisseria meningitidis, 348
NelNAVIR (NFV), 453
Nematodes, chemotherapy, 431–432, 432f
NEMBUTAL. See *Pentobarbital*

- NEO-SYNEPHRINE. See *Phenylephrine*
Neomycin, **378, 379**
NEORAL. See *Cyclosporine*
Neostigmine, **51, 60, 61, 379**
 Nephrotic syndrome, **264**
 Nervous system, organization, **35–36, 36f**
 Neuraminidase inhibitors, **437–438, 438f**
 Neurodegenerative disease, **95–104**
 Alzheimer's disease, **102–103**
 amyotrophic lateral sclerosis, **103**
 Parkinson's disease, **95–102**
 Neuroleptic malignant syndrome, **156**
 Neuroleptics, **151–158**
 absorption and metabolism, **154–155**
 actions, **152–154, 153f**
 adverse effects, **155–156, 155f**
 cautions and contraindications, **156–157**
 maintenance treatment, **157, 157f**
 mechanism of action, **152, 152f, 153f**
 overview, **151, 151f**
 therapeutic uses, **154, 154f, 157f**
 Neuromuscular blocking drugs, **59–64, 60f–63f**
 depolarizing, **63–64, 63f**
 nondepolarizing (competitive), **60–63, 60f**
 onset and duration of action, **62f**
 pharmacokinetics, **61f**
 NEURONTIN. See *Gabapentin*
 Neurotransmission
 adrenergic neurons, **65–66, 67f**
 autonomic nervous system, **39–41, 40f**
 central nervous system, **93–95, 94f–95f**
 cholinergic neurons, **43–46, 44f–45f**
 somatic nervous system, **40f**
Neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin, **289–290, 289f, 290f**
Nevirapine (NVP), **450, 450f**
 NEXIUM. See *Esomeprazole*
Niacin (nicotinic acid), **255–256, 256f**
 NIASPAN. See *Niacin*
Nicardipine, **213, 223, 227, 227f**
Niclosamide, **434–435**
 NICODERM. See *Nicotine patch*
 NICORETTE. See *Nicotine gum*
Nicotine, **59, 118–119, 118f, 119f**
Nicotine gum, **119, 119f**
Nicotine patch, **119, 119f**
 Nicotinic receptors, **26f, 27, 46f, 47**
Nifedipine, **212, 223**
Nifurtimox, **427, 427f**
Nilotamide, **309, 480f, 481**
 NIMBEX. See *Cisatracurium*
 NIPRIIDE. See *Sodium Nitroprusside*
Nisoldipine, **223**
Nitazoxanide, **429**
 Nitrates, **210–211, 210f, 211f**
Nitrendipine, **213**
 Nitric oxide (NO), **48, 230, 341**
 NITRO-DUR. See *Nitroglycerin*
Nitrofurantoin, **397**
Nitroglycerin, **2, 4, 209, 210–211, 211f**
 NITROLINGUAL. See *Nitroglycerin*
Nitroprusside, **227, 227f, 538**
 NITROQUICK. See *Nitroglycerin*
 Nitrosoourea, **474, 474f**
 NITROSTAT. See *Nitroglycerin*
Nitrous oxide, **48, 128, 130, 131, 132, 135, 137, 230**
Nizatidine, **330, 332, 524**
 NIZORAL. See *Ketoconazole*
 NMDA receptor antagonist, **103**
 NOLVADEX. See *Tamoxifen*
 Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs), **449–450, 450f**
 Nondepolarizing (competitive) neuromuscular blocking drugs, **60–63, 60f**
 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
 acetic acid derivatives, **507**
 actions, **502–503, 503f, 504f**
 celecoxib, **508–509**
 fenamates, **507**
 heteroaryl acetic acids, **508**
 nabumetone, **508**
 oxicam derivatives, **507**
 propionic acid derivatives, **507**
 salicylates, **502–506. See also Salicylates**
 summary, **509f**
 NORCURON. See *Vecuronium*
 NORDETTE. See *Ethinyl estradiol/levonorgestrel*
Norelgestromin, **305**
Norepinephrine, **32, 68, 69, 70, 70f, 74–75, 74f, 76, 78, 79, 84, 90, 91, 122**
 in autonomic nervous system, **41**
 potential fate, **66**
 synthesis and release, **65–66, 67f**
Norethindrone, **304, 305**
Norfloracin, **388, 390**
Norgestimate, **304, 305**
Norgestrel, **304, 305**
 NORMODYNE. See *Labetalol*
 NOROXIN. See *Narfloracin*
 NORPAC. See *Disopyramide*
 NORPRAMIN. See *Desipramine*
Nortriptyline, **146–147**
 NORVASC. See *Amlodipine*
 NORVIR. See *Ritonavir*
 NOVOCAIN. See *Procaine*
 NOVOLOG. See *Insulin aspart*
 NOXAFIL. See *Posaconazole*
 NUBAIN. See *Nalbuphine*
 Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), **446–449, 447f–449f**
 NUVIGIL. See *Armodafinil*
 Nystatin, **415**
-
- O**
 Obesity, **345–346, 345f**
Ocoteleide, **278**
 OCUFLOX. See *Ofloxacin*
Ofloxacin, **390, 391**
Olanzapine, **152–157, 157f**
Omaliuzumab, **324**
Omepazole, **16, 332–333**
 OMNICEF. See *Cefdinir*
Onchocerciasis, **433f**
Ondansetron, **336–337**
Onychomycosis, **414–415**
 Oplate, **159**
 Opioid analgesics
 adverse effects, **164f**
 comparison of efficacy and addiction/abuse potential, **161f**
 intravenous anesthesia, **137**
 mixed agonist-antagonists and partial agonists, **167**
 moderate agonists, **166–167**
 preanesthesia, **128, 128f**
 strong agonists, **160–166**
 Opioid antagonists, **168–169, 168f**
 Opioid receptors, **159–160, 160f**
 Opioids, **159–170, 159f**
 Oral contraceptives, **305–306, 305f**
 Oral route of drug administration, **2, 2f, 22, 22f**
 Organophosphate insecticides, **531**
 ORENIA. See *Abatacept*
Orlistat, **345–346, 345f**
 ORTHOCLONE OKT3. See *Muromonab-CD3*

- ORUDIS. See *Ketoprofen*
Osetamivir, **437–438**, **438f**
 Osmotic diuretics, **272**
 Osmotic laxatives, **339**
 Osteoporosis, **316**, **343–344**, **343f**, **344f**
 OVCON. See *Ethinyl estradiol/norethindrone*
Oxacillin, **362**
Oxaliplatin, **483**
Oxandolone, **309**
Oxaprazin, **507**
Oxazepam, **108**
Oxcarbazepine, **178**, **181f**
 Oximac derivatives, **507**
Oxycodone, **166**
 OXYCONTIN. See *Oxycodone*
Oxymetazoline, **76–77**, **327**
Oxytocin, **279–280**, **279f**
- P**
- P450 system, **14–16**, **15f**
 inducers, **15**, **15f**, **403**, **403f**, **415**, **415f**
 inhibitors, **15–16**, **411**, **412f**, **413**
 Pacemaker cells, **197**
Paclitaxel, **476–477**, **477f**
Palliperidone, **154**
Palonosetron, **336–337**
 PAMELOR. See *Nortriptyline*
Pamidronate, **343–344**, **344f**
Pancuronium, **61**, **62f**
Pantoprazole, **332–333**
 PARACETAMOL. See *Acetaminophen*
Paragonimiasis, **434f**
Paramethasone, **314f**
 Parasympathetic nervous system, **36**, **37f**, **38**, **38f**
Paralithion, **52**
 Parenteral routes of drug administration, **2–3**
 Parkinsonism, secondary, **96**
 Parkinson's disease, **95–102**
 etiology, **95–96**, **96f**
 pharmacotherapy, **94f**, **96–102**
 treatment strategy, **96**
 PARLODEL. See *Bromocriptine*
 PARNATE. See *Tranylcypromine*
Paromomycin, **420**
Paroxetine, **142–144**
 Partial agonists, **32–33**, **32f**
 Partial seizures, **172**
 Passive diffusion, **4–5**, **4f**
 PAXIL. See *Paroxetine*
Pegvisomant, **278**
Peniciclovir, **444–445**, **444f**
D-Penicillamine, **512**
 Penicillin-binding proteins, **360**
Penicillin G, **8**, **361f**, **362**, **364**, **365**
Penicillin V, **361**, **363**
 Penicillins, **2**, **350**, **360–365**
 adverse reactions, **364–365**, **365f**
 antibacterial spectrum, **361–362**, **361f**, **362f**
 antipseudomonal, **362**, **362f**
 antistaphylococcal, **362**
 extended-spectrum, **362**, **362f**
 mechanism of action, **360**, **360f**
 natural, **361**, **361f**
 pharmacokinetics, **363–364**, **364f**
 plus aminoglycosides, **362**
 resistance, **362–363**
 stability to acid, **363f**
 therapeutic index, **33f**, **34**
 Penile erection
 dysfunction, **341–342**, **342f**, **343f**
 mechanism, **341**, **342f**
 PENTAM-300. See *Pentamidine*
Pentamidine isethionate, **426–427**, **426f**
Pentazocine, **167**
Pentobarbital, **111–112**, **538**
 PENTOTHAL. See *Thiopental*
 PEPICID. See *Famotidine*
 Peptic ulcer disease, **329–335**, **329f–330f**
 antacids, **334–335**
 antibiotics, **329–330**, **330f**
 antimuscarinic agents, **334**
 histamine (H₂) receptor antagonists, **330–332**, **332f**, **524**
 mucosal protective agents, **335**
 NSAIDs and, **503**
 prostaglandins, **334**, **334f**, **520**
 proton pump inhibitors, **332–333**
 PEPTYC-BISMOL. See *Bismuth subsalicylate*
 Peripheral nervous system, **35**, **36f**
 Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), **256**
 PERSANTINE. See *Dipyridamole*
 Pesticides, **531–532**, **532f**
 PETHIDINE. See *Meperidine*
 pH, effect on drug absorption, **5–6**, **5f**, **6f**
 Pharmacodynamics
 graded dose-response relationships, **30–33**, **30f–33f**
 therapeutic index, **33–34**, **33f**
 Pharmacokinetics, **1–24**
 absorption, **4–7**, **4f–6f**
 bioavailability, **7–8**, **7f**
 continuous administration, **18–22**, **19f–22f**
 distribution, **8–9**, **8f**
 drug-protein binding, **12–13**, **12f**
 elimination, **16–18**, **16f–17f**
 fixed-dose/fixed-time-interval regimens, **21–22**, **21f**, **22f**
 intravenous infusion, **19–21**, **19f**, **20f**
 metabolism, **13–16**, **13f–15f**
 overview, **1**, **1f**
 routes of administration, **1–4**, **2f**
 volume of distribution, **9–12**, **9f–11f**
 Phase I metabolism, **14–16**, **14f**, **15f**
 Phase II metabolism, **16**
Phencyclidine (PCP, angel dust), **126**
Phenelzine, **99**, **147–149**
 PHENERGAN. See *Promethazine*
Phenobarbital, **15**, **17**, **106f**, **111–112**, **178**, **419**
Phenothiazines, **50**, **96**, **336**
Phenoxybenzamine, **26**, **83–84**, **84f**
Phentermine, **345**
Phentolamine, **84**, **148**, **538**
Phenylephrine, **31–32**, **56**, **57**, **70**, **70f**, **77**, **133**, **326–327**
Phenytoin, **178–179**, **179f**, **181f**, **383**, **396**, **401**
 Phosphodiesterase inhibitors
 for erectile dysfunction, **341–342**, **342f**, **343f**
 for heart failure, **194**
 PHOSPHOLINE IODIDE. See *Echothiophate*
 Physiologic antagonism, **32**
Physostigmine, **50**, **58**
Phytonadione (vitamin K₁), **245**
 POLOCAINE. See *Mepivacaine*
Pilocarpine, **25**, **49–50**, **49f**, **272**
Pimozide, **154**
Pindolol, **89–90**, **211**
 Pinworm disease, **433f**
Plaglitazone, **294–295**
Piperacillin, **362**, **362f**, **363**
Piperacillin/tazobactam, **362**, **363**
Pipercuronium, **62f**
Pirbuterol, **77–78**, **321**
Pirenzepine, **47**, **56**
Piroxicam, **507**
 PITOCIN. See *Oxytocin*
 Pituitary hormones
 anterior, **275–279**, **276f**

- posterior, 279–280
PLAQUENIL. See *Hydroxychloroquine*
 Plasma compartment, 9
Plasmodium falciparum, 421–422, 421f
 chloroquine-resistant, 424
Plasmodium malariae, 421
Plasmodium ovale, 421, 422
Plasmodium vivax, 421, 422
 Platelet activation, 230f, 231, 232f
 Platelet adhesion, 230f, 231
 Platelet aggregation, 230f, 231–232, 232f
 Platelet aggregation inhibitors, 232–235, 232f–234f
 Platelet response to vascular injury, 229–232, 230f–232f
 Platinum coordination complexes, 483–484
PLAVIX. See *Clopidogrel*
PLENDIL. See *Felodipine*
 Pneumococcal pneumonia, 361f
Pneumocystis jirovecii pneumonia, 396f
 Poisoning. See *Toxins*
 Polyclonal antibodies, 494
Polyethylene glycol (PEG), **339**
Posaconazole, **413**, 413f
 Post-antibiotic effect (PAE), 353
 Postcoital contraception, 306, 306f
 Postganglionic neurons, 36, 36f
 Postmenopausal hormone therapy, 300–301, 301f
 Potassium-sparing diuretics, 220, 270–271, 270f
 Potency, 30, 30f
 Pralidoxime (PAM), 52, 52f, 536
Pramipexole, **101**, 102f
Pramlintide, 287, **290–291**
PRANDIN. See *Repaglinide*
PRAVACHOL. See *Pravastatin*
Pravastatin, 16, **253–255**, 255f
Praziquantel, **432**, **434**
Prazosin, 32, **84–85**, 148, 225
 Preanesthetic medications, 128, 128f
Prednisolone, 314f, 315, 497
Prednisone, 314f, 315, 316, 323
 anticancer therapy, **478**, 478f
 immunosuppressive therapy, 497
Pregabalin, **179**, 181f
 Preganglionic neurons, 36, 36f
 Pregnancy
 antimicrobial therapy, 351, 351f
 epilepsy, 180
PREMARIN. See *Estrogen*
 Premenstrual edema, 264
PREVACID. See *Lansoprazole*
PREVEON. See *Adefovir*
PRIOSEC. See *Omeprazole*
PRIMACOR. See *Milrinone*
Primaquine, **422**, 422f
PRIMAXIN. See *Imipenem/cilastatin*
Primidone, **179**, 181f
PRINCIPEN. See *Ampicillin*
PRINIVIL. See *Lisinopril*
 Prinzmetal angina, 210, 212f
Probenecid, 263, 267, 364, 443, **517**
Procainamide, **202**
Procaine, 16, 139, 139f
Procaine penicillin G, **363**
PROCANBID. See *Procainamide*
Procarbazine, **486**
PROCARDIA XL. See *Nifedipine*
Prochlorperazine, **336**
PROCRIT. See *Erythropoietin*
Procydipine, **102**
 Progesterin implants, 306
 Progesterin intrauterine device, 306
 Progesterin-only oral contraceptives, 305–306
 Progestins, 303–304, 303f, 304f, 480
PROGRAF. See *Tacrolimus*
Prolactin, 279
PROLIXIN. See *Fluphenazine*
Promethazine, 154, **523**
PRONESTYL. See *Procainamide*
Propafenone, **204**
 Propionic acid derivatives, 507
Propofol, **138–139**
Propoxyphene hydrochloride, **166–167**
Propoxyphene napsylate, **166**
Propoxyphene napsylate/acetaminophen, **166**
Propranolol, **7**, **86–88**, 121, **204**, 211, 220, 221, 283, 526
 actions, 86–87, 87f
 adverse effects, 88, 88f
 drug interactions, 88
 therapeutic uses, 87–88
Propylthiouracil (PTU), 282, 283
PROSCAR. See *Finasteride*
Prostacyclin, 230
 Prostaglandins, 39, 500–501
 actions, 501
 functions, 501
 as focal mediators, 500
 peptic ulcer disease, 334, 334f
 synthesis, 500–501, 500f, 501f
 therapeutic uses, 519–520, 520f
 Prostatic hyperplasia, benign, 309f
Protamine, 32
Protamine sulfate, **245**
 Protease inhibitors, 451–454, 451f–453f, 455f
 Protein synthesis inhibitors, 373–386
 aminoglycosides, 377–379
 chloramphenicol, 382–383
 clindamycin, 383
 glycylcyclines, 376–377
 linezolid, 385
 macrolides, 379–382
 overview, 373, 373f
 quinupristin/dalfopristin, 384–385
 tetracyclines, 373–376
 Proton pump inhibitors, 332–333
PROTONIX. See *Pantoprazole*
PROTOPAM. See *Pralidoxime*
PROVENTIL. See *Albuterol*
PROVERA. See *Medroxyprogesterone*
PROVIGIL. See *Modafinil*
 Proximal convoluted tubule, 261–263, 262f, 263f
 Proximal tubular secretion, 17
PROZAC. See *Fluoxetine*
Pseudoephedrine, **79**
Pseudomonas aeruginosa infection, 377f
 Psychomotor stimulants, 117–124, 118f–123f
Psyllium, **339**
PULMICORT. See *Budesonide*
 Pulmonary disease, chronic
 obstructive, 319, 325–326, 326f
PURINETHOL. See *6-Mercaptopurine* (6-MP)
Pyrantel pamoate, **431**
Pyrazinamide, 403, **403**, 403f, 404f
 Pyrethroids, 531–532
Pyridostigmine, **51**, 60, 61
Pyridoxine (vitamin B₆), 98, 99f, 401
Pyrimethamine, 394, **425**, 429

Q
 QT prolongation, drug-induced, 201
 Quantal dose-response relationships, 33–34, 33f
QUELIN. See *Succinylcholine*
QUESTRAN. See *Cholestyramine*
Quetiapine, **152–157**, 157f
QUINAGLUTE. See *Quinidine*
QUINIDEX. See *Quinidine*
Quinidine, 168, **201–202**, **424**
Quinine, **424**
 Quinolones. See *Fluoroquinolones*

Quinupristin/dalfopristin, 370,
384–385, 384f

R

Rabeprazole, 332–333

Raloxifene, 302–303, 302f, 344

Ramelteon, 113

Ramipril, 188–189

Ranitidine, 330, 332, 524

RAPAMUNE. See Sirolimus

Rapamycin, 492

Rasagiline, 99

RAZADYNE. See Galantamine

REBETOL. See Ribavirin

Receptors, 26–29

chemistry, 26

desensitization, 29, 29f

families, 26f–28f, 27–28

importance of concept, 29

membrane, 39, 41

overview, 25–26, 25f

spare, 29

RECLAST. See Zoledronic acid

Rectal route of drug administration, 4

Reentry, 199, 199f

Reflex arcs, 38, 39f

REFLUDAN. See Lepirudin

REGITINE. See Phentolamine

REGLAN. See Metoclopramide

RELAFEN. See Nabumetone

RELENZA. See Zanamivir

RELPAK. See Eletriptan

REMERN. See Mirtazapine

REMICADE. See Infliximab

Remifentanyl, 137, 166

Renin-angiotensin-aldosterone

system, 216, 217f

Renin-angiotensin system, in heart

failure, 186–187

Renin-angiotensin system inhibitors,

187–189

Renin inhibitors, 223

REOPRO. See Abciximab

Repaglinide, 291–292, 292f

REQUIP. See Ropinirole

RESCRIPTOR. See Delavirdine

Reserpine, 90

Respiratory infections, 396f

resistant, 389f

viral, 437–440, 438f–440f

Respiratory syncytial virus (RSV)

infection, 437–440

Respiratory system, drugs affecting,

319–328, 319f

Rest and digest situations, 38, 38f

RESTORIL. See Temazepam

RETAVASE. See Reteplase

Reteplase, 243

RETROVIR. See Zidovudine

REVEX. See Nalmefene

Reye's syndrome, 506

Rheumatoid arthritis. See

Antirheumatic agents

Rhinitis, allergic, 319, 326–327, 327f

RHINOCORT AQUA. See Budesonide

Ribavirin, 439–440, 439f, 440f

Rifabutin, 403

RIFADIN. See Rifampin

Rifampin, 15, 110, 113, 399, 401,

402–403, 402f, 403f, 404f, 411

Rifapentine, 403

Riluzole, 103

Rimantadine, 438–439, 438f, 439f

Rimonabant, 126

Risedronate, 343–344, 344f

RISPERDAL. See Risperidone

Risperidone, 152–157, 157f

ITALIN HCl. See Methyphenidate

Ritavir, 16, 452

RITUXAN. See Rituximab

Rituximab, 482–483, 514–515

Rivastigmine, 51, 102–103

River blindness, 433f

Rizatriptan, 526

ROCEPHIN. See Ceftriaxone

Rocky Mountain spotted fever, 374f

Rocuronium, 61, 62f

Rodenticides, 532

Rofecoxib, 501

ROGAINE. See Minoxidil

ROMAZICON. See Flumazenil

Ropinirole, 101, 102f

Ropivacaine, 139

Rosiglitazone maleate, 294–295

Rosuvastatin, 253–255, 255f

Rotenone, 532, 532f

Rotigotine, 101, 102f

Roundworm disease, 433f

Routes of drug administration, 1–4, 2f

ROXICODONE. See Oxycodone

ROZEREM. See Ramelteon

RYTHMOL. See Propafenone

S

SALAGEN. See Pilocarpine

Salicylates, 502–506

actions, 502–503, 503f, 504f

adverse effects, 505–506

drug interactions, 506, 506f

mechanism of action, 502, 502f

pharmacokinetics, 504–505, 505f

therapeutic uses, 504

toxicity, 505f, 506

Salicylic acid, 504

Salicylism, 506

Saline laxatives, 339

Salmeterol, 78, 322, 325, 326

SANCTURA. See Traslum

SANDIMMUNE. See Cyclosporine

Saquinavir (SQV), 452

Schistosomiasis, 434f

Schizonticides

blood, 422–425, 423f, 424f

tissue, 422, 422f

Schizophrenia, 151

Scopolamine, 4, 58, 58f

Secobarbital, 111–112

SECONDAL. See Secobarbital

Second messengers, 27–28, 41–42,

41f

SECTRAL. See Acebutolol

Seizures. See Epilepsy

Selective estrogen receptor

modulators (SERMs), 302–303,

302f, 344

Selective serotonin reuptake

inhibitors (SSRIs), 142–144, 144f

Selegiline (deprenyl), 99, 99f, 147–149

Senna, 338–339

SENSORCAINE. See Bupivacaine

SERAX. See Oxazepam

SERENTIL. See Mesoridazine

SEREVENT. See Salmeterol

SEROQUEL. See Quetiapine

Serotonin-norepinephrine reuptake

inhibitors, 144–145, 145f

5-HT₃ Serotonin-receptor blockers,

antimetetic properties, 336–337

Serotonin reuptake inhibitors,

selective, 142–144, 144f

Sertaline, 142–144

Sevoflurane, 129, 131, 134

Sibutramine, 345, 345f

Sickle cell disease, 247, 247f

Sildenafil, 28, 143, 211, 341–342,

342f, 343f

Silica, 535

SILVADENE. See Silver Sulfadiazine

Silver sulfadiazine, 393

Simple partial seizures, 172

SIMULECT. See Basiliximab

Simvastatin, 253–255, 254f, 255f, 259

SINEMET. See Carbidopa/levodopa

SINEQUAN. See Doxepin

SINGULAR. See Montelukast

- Sildenafil*, **492–493**, **492f**
Sitagliptin, **295–296**
 SKELID. See *Tiludronate*
 SLO-BID. See *Theophylline*
Sodium bicarbonate, **17**, **123**, **334**, **335**
Sodium-calcium exchange, **184**, **186f**
Sodium nitrite, **535–536**
Sodium nitroprusside, **227**, **227f**
Sodium phosphate, **339**
Sodium stibogluconate, **428**, **428f**
Sodium thiosulfate, **227**, **227f**, **536**
 Solubility, bioavailability and, **7**
 Somatic nervous system, **39**, **40f**
Somatostatin, **278**
Somatotropin, **277–278**
Somatrem, **278**
 Somnifacients, **522**
 SONATA. See *Zaleplon*
Sotalol, **205**, **206f**
 Spacer, metered dose inhalers, **323**, **323f**
 Spare receptors, **29**
 SPIRIVA. See *Tiotropium bromide*
Spironolactone, **194**, **220**, **267**, **270–271**, **313**, **317**
 SPORANOX. See *Itraconazole*
 STADOL. See *Butorphanol*
 STALEVO. See *Carbidopa/levodopa/entacapone*
Staphylococcus aureus, **353**, **353f**
 STARLIX. See *Nateglinide*
 Statins, **253–255**, **254f**, **255f**
 Status epilepticus, **173**
Stavudine (d4T), **448**
 Steady-state concentration of drugs, **19–22**, **19f–22f**
 STELAZINE. See *Trifluoperazine*
 Steroid hormones, **28**, **299–310**
 androgens, **307–309**, **307f–309f**
 anticancer therapy, **477–481**, **478f**
 contraceptives, **305–307**, **305f**
 estrogens, **299–302**, **301f–303f**
 progestins, **303–304**, **303f**, **304f**
 selective estrogen receptor modulators, **302–303**, **302f**
 Steroids. See *Corticosteroids*
Stibogluconate, **428**, **428f**
 Stool softeners, **339**
 STRATTERA. See *Atomoxetine*
 Street designer drugs, **537–538**, **537f**
Streptococcus agalactiae (Group B), **348**
Streptococcus pneumoniae, **348**
Streptococcus pyogenes, **348**
Streptokinase, **242**, **243f**, **244**, **244f**, **245f**
Streptomycin, **377**, **377f**, **379**, **404**
 Stress ulcers, **331**
 Strongyloidiasis, **433f**
 Subcutaneous route of drug administration, **3**
 SUBLIMAZE. See *Fentanyl*
 Sublingual route of drug administration, **2**
 SUBOXONE. See *Buprenorphine/naloxone*
 Substance P/neurokinin-1-receptor blockers, **337**
 Substantia nigra, **96**, **96f**
 SUBUTEX. See *Buprenorphine*
Succimer, **536**
Succinylcholine, **62f**, **63–64**, **63f**, **133**
 SUFENTA. See *Sufentanil*
Sufentanil, **137**, **166**
 SULAR. See *Nisoldipine*
Sulbactam, **369**
Sulcralfate, **335**
Sulfadiazine, **392**, **393**, **429**
Sulfamethoxazole, **393**
Sulfamethoxazole/trimethoprim, **392f**, **395–396**, **395f**, **396f**
 SULFAMYLOX. See *Mafenide*
Sulfasalazine, **393**, **512**
Sulfapyrazole, **517**
Sulfisoxazole, **393**
 Sulfonamides, **12**, **392–394**
 adverse effects, **393–394**, **393f**, **394f**
 antibacterial spectrum, **392**
 mechanism of action, **392**
 pharmacokinetics, **393**, **393f**
 resistance, **392–393**
Sulfonyleureas, **291**, **292f**, **293f**
Sulindac, **507**
Sumatriptan, **526**
 SUMYCIN. See *Tetracycline*
 Superinfections, **357**
 SUPRANE. See *Desflurane*
 Supraventricular tachycardia, **198f**
 SUPRAX. See *Cefixime*
Suramin, **427–428**
 Susceptibility testing, antimicrobial, **348–349**, **349f**
 SUSTIVA. See *Efavirenz*
 SYMLIN. See *Pramlintide*
 SYMMETREL. See *Amantadine*
 Sympathetic nervous system
 blood pressure, **216**, **217f**
 effects of stimulation, **37f**, **37f**
 functions, **37–38**, **37f**, **38f**
 in heart failure, **186**, **187f**
 Sympathetic neurons, **36**
 Synaptic potentials
 combined effects, **95**
 excitatory, **94**, **94f**
 inhibitory, **94–95**, **95f**
 SYNERCID. See *Quinupristin/dalfopristin*
 SYNTHROID. See *Levothyroxine*
 Syphilis, **361f**, **380f**
 Systolic failure, **187**
-
- ## T
- Tachycardia
 supraventricular, **198f**
 ventricular, **198f**
 Tachyphylaxis, **29**
Tacrine, **51**, **102–103**
Tacrolimus, **491–492**, **491f**, **492f**
Tadalafil, **143**, **341–342**, **342f**, **343f**
 Taeniasis, **435f**
 TAGAMET. See *Cimetidine*
 TALWIN. See *Pentazocine*
 TAMBOCOR. See *Flecainide*
 TAMIFLU. See *Oseltamivir*
Tamoxifen, **302**, **302f**, **478–479**, **478f**, **479f**
Tamsulosin, **68**, **84–85**, **225**
 TAPAZOLE. See *Methimazole*
 Tardive dyskinesia, **156**
 TASMAR. See *Tolcapone*
Taxol, **476–477**, **477f**
Tazobactam, **369**
 TEGRETOL. See *Carbamazepine*
 TEKURNA. See *Aliskiren*
Telbivudine, **442**
Telithromycin, **379–382**, **381f**
Temazepam, **108**
Temazolamide, **475**
Teniposide, **485**
Tenofovir, **448**, **448f**
 TENORMIN. See *Atenolol*
 TENUATE. See *Diethylpropion*
 TERAZOL. See *Terconazole*
Terazosin, **84–85**, **225**
Terbinafine, **414–415**, **414f**
Terbutaline, **77–78**, **321**
Terconazole, **415**
Teriparatide, **344**
Testosterone, **307**, **307f**, **308–309**, **308f**
Tetracaine, **139**, **139f**
Tetracycline, **330**, **351**, **354**, **354f**, **373–376**
Tetrahydrocannabinol, **125–126**, **125f**
Theobromine, **117**

- Theophylline*, 16, **117**, **324**, 391, 441
 Therapeutic equivalence, 8
 Therapeutic index, 33–34, 33f
Thiadiazole, **432**
 Thiazide diuretics, 219, 219f, 265–268
 actions, 265–266, 266f
 adverse effects, 267–268, 268f
 mechanism of action, 265
 pharmacokinetics, 267
 therapeutic uses, 266–267
 Thiazide-like analogs, 268
 Thiazolidinediones, 294–295
6-Thioguanine (6-TG), **465**
Thiopental, 8, 10, **111–112**, 129, 130, **135**, **137**, 137f
Thioridazine, **152–157**, 157f
 Thombus, versus embolus, 229
THORAZINE. See *Chlorpromazine*
 Threadworm disease, 433f
 Thrombin, 230–231
 Thrombin inhibitors, 236–240, 236f–239f
 Thrombocytopenia, heparin-induced, 239
 Thrombolytic therapy, 242–244, 242f–245f
 Thrombosis, heparin-induced, 238
 Thrombotic disorders, 229
 Thromboxane A₂, 230–231
 Thromboxanes, 230–231
 Thyrotoxicosis, 282
 Thyroid hormones, 280–283, 281f, 282f
 Thyroid-stimulating hormone (TSH), 280–281, 281f
 Thyroid storm, 283
Thyroxine (T₄), **280–283**, 281f
tiagabine, **179**, 181f
TIAZAC. See *Diltiazem*
Ticarcillin, **362**, 362f, 363, 365
Ticarcillin/clavulanate, 362, 363
TICLID. See *Ticlopidine*
Ticlopidine, **233–234**, 233f
TIKOSYN. See *Dofetilide*
TILADE. See *Nedocromil*
Tiludronate, **343–344**, 344f
 Time dependent (concentration-independent) killing, 352–353
TIMENTIN. See *Ticarcillin/clavulanate*
Timolol, 50, **88–89**, 89f
TIMOPTIC. See *Timolol*
TINDAMAX. See *Tinidazole*
Tinidazole, **419**, 429
Tiotropium bromide, 325
Tipranavir (TPV), **454**
Tirofiban, **234–235**, 234f
 Tissue-type plasminogen activators (tPA). See *Alteplase*
Tobramycin, 61, **377**, 377f, **378**
TOBREX. See *Tobramycin*
Tocainide, **203**
TOFRANIL. See *Imipramine*
Tolbutamide, **291**, 292f, 293f, 383, 394
Tolcapone, **99–100**
Tolmetin, **508**
 Toluene, 531
 Tonic-clonic seizure, 173
TOPAMAX. See *Topiramate*
 Topical route of drug administration, 4
Topiramate, **179–180**, 181f
 Topoisomerases, 387, 388f
Topotecan, **484–485**, 484f
TOPROL-XL. See *Metoprolol*
TORADOL. See *Ketorolac*
Toremifene, **303**
Torsades de pointes, 201
Torsemide, **268–270**
Tositumomab, 481
 Total body clearance, 18
 Total body water, 10
 Toxicology, 529–539
 Toxins
 actions, 529–530, 529f
 alcohols, 531, 531f
 antidotes, 535–536, 535f
 aromatic hydrocarbons, 530–531
 designer and street drugs, 537–538, 537f
 gases and inhaled particles, 534–535, 534f
 halogenated hydrocarbons, 530, 530f
 heavy metals, 532–534, 533f
 pesticides, 531–532, 532f
 rodenticides, 532
 target tissues, 529
 Toxoplasmosis, 429
Tramadol, **168**
TRANDATE. See *Labetalol*
Tranexamic acid, **245**
 Tranquilizers, major. See *Neuroleptics*
TRANSDERM-NITRO. See *Nitroglycerin*
TRANSDERM SCOP. See *Scopolamine*
 Transdermal contraceptive patch, 305
 Transdermal route of drug administration, 4
 Transpeptidase inhibition, 360
TRANXENE. See *Clonazepam*
Tranlycypromine, **147–149**
Trastuzumab, **481–482**
TRASVYOL. See *Aprotinin*
Trazodone, **145**
 Trematodes, chemotherapy, 432, 434, 434f
 TRI-LEVLIN. See *Ethinyl estradiol*
 TRI-NORINYL. See *Ethinyl estradiol*
Triamcinolone, 314f, 315, 327
Triamterene, 220, 267, **271**
Triazolam, **108**, **109**
 Trichinosis, 433f
 Trichuriasis, 433f
TRICOR. See *Fenofibrate*
 Tricyclic antidepressants, 50, 145–147, 146f–147f
Trifluoridine, **446**
Trihexyphenidyl, **102**
Triiodothyronine (T₃), **280–283**, 281f
TRILEPTAL. See *Oxcarbazepine*
Trilostane, **317**
Trimethaphan, **59**
Trimethoprim, 25, **394–395**, 394f
Trimethoprim/sulfamethoxazole, 392f, **395–396**, 395f, 396f
Trimipramine, **145–147**
TRIMOX. See *Amoxicillin*
 Triptans, 526, 527f
Troglitazone, **294**
Tropicamide, 4, 56, 57, **58**
 Trypanosomiasis, 425–428
 Tuberculosis, 399–405
 chemotherapy, 400–405
 drug resistance strategies, 399–400, 400f
Tubocurarine, 47, 51, **60**, **61**, 62f, **63**
 Tularemia, 377f
 Tumor
 anticancer drug-induced, 461
 growth rate, 458, 460f
 susceptibility to anticancer drugs, 458, 459f
 Tumor cells, pharmacologic sanctuaries, 459
 Tumor necrosis factor inhibitors, 512–515, 513f
TYGACIL. See *Tigecycline*
TYLENOL. See *Acetaminophen*
Tyramine, **78**, 148
 Tyrosine kinase activity, 28

U

Ulcers

- peptic. See *Peptic ulcer disease*
 stress, 331

ULTANE. See Sevoflurane
 ULTIVA. See Remifentanyl
 ULTRACET. See Tramadol/
 acetaminophen
 ULTRAM. See Tramadol
 UNASYN. See Ampicillin/sulbactam
 UNIVASC. See Moexipril
 Urea, 272
 Uric acid, elevated
 diuretic-induced, 267, 269
 in gout, 515, 515f
 Uricosuric agents, 516, 517
 Urinary tract antiseptic/antimicrobial,
 397, 397f
 Urinary tract infections, 389f, 396f
 Urofollitropin, 279

V

Vagal nerve stimulation, for epilepsy,
 180, 180f
 Vaginal ring, 305
 Valacyclovir, 442–443
 Valdecocix, 501
 Valganciclovir, 444
 VALIUM. See Diazepam
 Valproic acid, 149, 176–177, 181f
 Valsartan, 223
 VALTREX. See Valacyclovir
 VANCOBIN. See Vancomycin
 Varenicline, 119
 Vascular injury, platelet response,
 229–232, 230f–232f
 Vasodilators, direct, 190, 226
 Vasopressin, 279f, 280
 Vasospastic angina, 210, 212f
 VASOTEC. See Enalapril
 Vecuronium, 61, 62f
 VEETIDS. See Penicillin V
 Venlafaxine, 144
 Venous thrombosis, 229
 VENTOLIN. See Albuterol
 Ventricular function curves, in heart
 failure, 192f
 Ventricular tachycardia, 198f
 VEPESID. See Etoposide
 Verapamil, 206–207, 212, 213, 223,
 527f
 VERELAN. See Verapamil
 VERMOX. See Mebendazole
 VFEND. See Voriconazole
 VIAGRA. See Sildenafil
 VIBRAMYCIN. See Doxycycline

Vidarabine, 445
 VIDEK. See Didanosine
 VIGAMOX. See Moxifloxacin
 Vinblastine, 475–476, 476f
 Vinca alkaloids, 476
 Vincristine, 475–476, 476f
 VIRACEPT. See Nelfinavir
 Viral infections, chemotherapy,
 437–456. See also Antiviral drugs
 Viral uncoating inhibitors, 438–439,
 438f, 439f
 VIRAMUNE. See Nevirapine
 VIRAZOLE. See Ribavirin
 VIREAD. See Tenofovir
 VIROPTIC. See Trifluridine
 VISKEN. See Pindolol
 VISTARIL. See Hydroxyzine
 VISTIDE. See Cidofovir
 Vitamin B₆ (pyridoxine), 98, 99f, 401
 Vitamin B₁₂ (cyanocobalamin),
 246–247
 Vitamin K₁ (phytonadione), 245
 Vitamin K antagonists, 240–242, 240f,
 242f
 VITRASERT. See Ganciclovir
 VIVACTIL. See Protriptyline
 VOLTAREN. See Diclofenac
 Volume of distribution, 9–12
 apparent, 10–12, 10f, 11f
 water compartments, 9–10
 Voriconazole, 412–413, 413f
 VYTORIN. See Simvastatin/ezetimibe
 VYVANSE. See Lisdexamfetamine

W

Warfarin, 12, 15, 16, 240–242, 240f,
 242f, 391, 394, 396
 adverse effects, 241–242
 drug interactions, 242, 242f, 377,
 383
 mechanism of action, 240–241,
 240f
 pharmacokinetics, 241
 therapeutic index, 33–34, 33f
 therapeutic uses, 241
 Wash-in, alveolar, 131
 Wash-out, 132
 Water compartments, 9–10
 WELCHOL. See Colesevelam
 WELLBUTRIN SR. See Bupropion
 Whipworm disease, 433f

X

XANAX. See Alprazolam
 XELODA. See Capecitabine

XENICAL. See Orlistat
 XOLAIR. See Omalizumab
 XYLOCAINE. See Lidocaine
 XYZAL. See Levocetirizine

Y

Yohimbine, 85

Z

Zafirlukast, 324
 Zalcitabine (ddC), 449
 Zaleplon, 108, 113
 Zanamivir, 437–438, 438f
 ZANTAC. See Ranitidine
 ZAROXOLYN. See Metolazone
 ZEGERID. See Omeprazole/sodium
 bicarbonate
 ZEMURON. See Rocuronium
 ZENAPAX. See Dacizumab
 ZERIT. See Stavudine
 Zero-order kinetics of drug
 metabolism, 13–14
 ZESTRIL. See Lisinopril
 ZETIA. See Ezetimibe
 ZIAGEN. See Abacavir
 Zidovudine (AZT), 409, 441, 447–448,
 447f
 Zileuton, 324
 ZINACEF. See Cefuroxime sodium
 Zinc insulin, 289
 Ziprasidone, 152–157, 157f
 ZITHROMAX. See Azithromycin
 ZOCOR. See Simvastatin
 ZOFRAN. See Ondansetron
 ZOLADEX. See Goserelin
 Zoledronic acid, 343–344, 344f
 Zollinger-Ellison syndrome, 333, 334
 Zolmitriptan, 526
 ZOLOFT. See Sertraline
 Zolpidem, 108, 112–113
 ZOMETA. See Zoledronic acid
 ZOMIG. See Zolmitriptan
 ZONEGRAN. See Zonisamide
 Zonisamide, 180, 181f
 ZOSYN. See Piperacillin/tazobactam
 ZOVRAX. See Acyclovir
 ZYFLO. See Zileuton
 ZYPREXA. See Olanzapine
 ZYRTEC. See Cetirizine
 ZYBAN. See Bupropion
 ZYVOX. See Linezolid

Figure Sources

Figure 1.23 modified from H. P. Range and M. M. Dale, *Pharmacology*, Churchill Livingstone (1987).

Figures 6.9, 6.11 and 6.11 modified from Allwood, Cobbold and Ginsburg, *British Medical Bulletin* 19:132 (1963).

Figure 8.14, modified from R. Young, *American Family Physician*, 59:2155 (1999).

Figure 9.5 modified from A. Kales, *Excerpta Medical Congress Series* 899:149 (1989).

Figure 9.6 from data of E. C. Dimitron, A. J. Parashos, J. S. Glouzeapas, *Drug Invest.* 4:316 (1992).

Figure 10.5 modified from N. L. Benowitz, *Science* 319:1318 (1988).

Figure 16.6 data from Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, *N. Engl. J. Med.* 316:80 (1988).

Figure 16.7 modified from the Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), *Lancet* 353:2001 (1999).

Figure 16.12 modified from M. Jessup, and S. Brozena, *N. Engl. J. Med.* 348: 2007 (2003).

Figure 16.13 modified from T.B. Young, M. Gheorghade, and B. F. Uretsky, *J. Am. Coll. Cardiol.* 32:686 (1998).

Figure 17.3 modified from J. A. Beven and J. H. Thompson, *Essentials of Pharmacology*, Harper and Row (1983).

Figure 17.9 modified from J. W. Mason, *N. Engl. J. Med.*, 329:452 (1993).

Figure 19.5 modified from B. J. Materson, *Drug Therapy*, November p. 157 (1985).

Figure 20.8, modified from D. J. Schneider, P. B. Tracy, and B. E. Sobel, *Hospital Practice*, May 15, (1998), p. 107.

Figure 20.15, Effects of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists on the incidence of death or nonfatal myocardial infarction following percutaneous transluminal coronary angioplasty. [Note: Data are from several studies; thus reported incidence of complications with standard therapy is not the same for each drug.] data from D.A. Vorchheimer, J. J. Badimon, and V. Fuster, *Journal American Medical Association* 281: 1407 (1999).

Figure 21.6. Modified from M. K. S. Leow, C. L. Addy, and C. S. Mantzoros, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88:1961 (2003).

Figure 21.7, modified from Knopp, R. H., *N. Engl. J. Med.* 341:498 (1999).

Figures 21.10 modified from R. H. Knopp, *Hospital Practice* 23:22 (1988).

Figures 23.2 modified from B. G. Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange (1987).

Figure 24.5 modified from M. C. Riddle, *Postgraduate Med.* 92:89 (1992).

Figure 24.7 modified from I. R. Hirsch, *N. Engl. J. Med.* 352:174 (2005).

Figure 24.9 modified from O. B. Crofford, *Ann. Rev. Medicine* 46:267 (1995).

Figures 25.6 and 25.7 modified from D. R. Mishell Jr., *N. Engl. J. Med.* 320:777 (1989).

Figure 25.8 modified from M. Polanczky, G. S. Slap, C. F. Forke, A. R. Rappaport, and S. Sondheimer, *N. Engl. J. Med.* 331:1201 (1994).

Figure 25.9 modified from A. S. Dobs, A. W. Meikle, S. Arver, S. W. Sanders, K. E. Caramelli and N. A. Mazer, *J. Clin. Endo & Met.* 84:3469 (1999).

Figure 25.10 modified from J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, O. M. Bautista, *N. Engl. J. Med.* 349:2387 (2003).

Figure 28.2 modified from D. Cave, *Hospital Practice*, Sept 30, 1992.

Figure 28.6 modified from F. E. Silverstein, D. Y. Graham, J. R. Senior, *Ann. Intern. Med.* 123:241 (1995).

Figure 28.7 modified from S. M. Grunberg and P. J. Hesketh, *N. Engl. J. Med.* 329: 1790 (1993).

Figures 28.9, 28.10 from data of S. Bilgrami and B. G. Fallon, *Postgraduate Medicine*, 94:55 (1993).

Figure 29.5 photo from Jordan, V. C., *Scientific American*, October, p. 60 (1998).

Figure 34.4 modified from data of D. A. Evans, K. A. Maley and V. A. McRusick, *British Medical Journal* 2:485 (1960).

Figure 34.5 modified from data of Neuvonen, P. J., Kivisto, K. T., and Lehto, P. *Clin. Pharm Therap.*, 50: 499 (1991).

Figure 38.3 modified from R. Dolin, *Science* 227:1296 (1985).

Figure 38.15 modified from Balfour, H. H., *N. Engl. J. Med.* 340:1255 (1999).

Figure 39.5 modified from N. Kartner and V. Ling, *Scientific American*, March (1989).

Figure 42.9 modified from D. D. Dubose, A. C. Cutlip, and W. D. Cutlip, *American Family Medicine* 51:1498 (1995).